

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年10月23日 (23.10.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/126384 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 401/04 (2006.01) C07D 498/06 (2006.01)
C07D 215/56 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/000817
- (22) 国際出願日: 2008年3月31日 (31.03.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2007-090650 2007年3月30日 (30.03.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 耕司 (SATO, Koji) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西1丁

目16番13号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 櫻谷 憲司 (SAKURATANI, Kenji) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

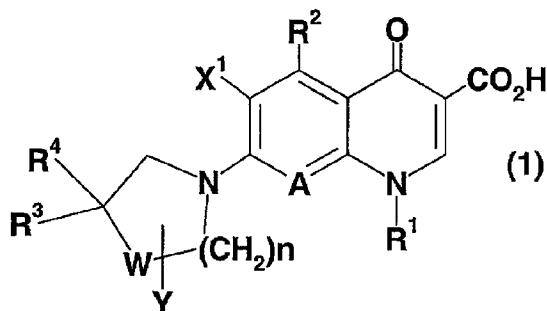
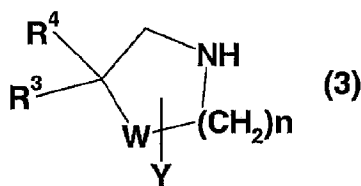
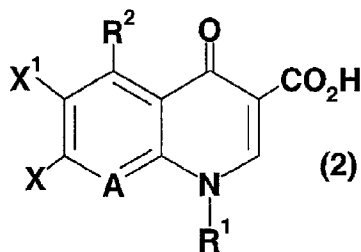
(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING QUINOLONE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称: キノロンカルボン酸誘導体の製法



(57) Abstract: Disclosed is a method for producing a quinolone compound having high antibacterial activity and safety by a simple process with high yield. Specifically, a desired quinolone carboxylic acid derivative (1) shown below is produced in one pot by reacting a compound (2) shown below, a salt of a cyclic amine (3) shown below and a boron derivative in a solvent in the presence of a base. (2) (3)(1)

(57) 要約: 本発明は、抗菌活性および安全性の高いキノロン化合物の簡便かつ高収率な製造方法に関する。溶媒中、塩基存在下、化合物(2)と、環状アミン(3)の塩と、ホウ素誘導体とを反応させることにより、ワンポットで目的とするキノロンカルボン酸誘導体(1)を製造する。



WO 2008/126384 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,

SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

明 細 書

キノロンカルボン酸誘導体の製法

技術分野

[0001] 本発明は、抗菌活性および安全性の高いキノロン化合物の簡便かつ高収率な製造方法に関する。

背景技術

[0002] キノロン化合物は、キノロン母核の7位（またはその相当位。）に第2のアミノ基部分を有する環状アミン置換基を有する構造が一般的である。このようなキノロン化合物の構築は、通常、7位がハロゲン化されたキノロンカルボン酸化合物に対して、環状アミン化合物を反応させることによって実施されている。さらに、キノロンカルボン酸化合物のカルボン酸部位をホウフッ化水素酸エステル若しくはホウ酸エステルへ変換した後に、環状アミン化合物を反応させることで、収率の向上や反応部位特異性の向上を図っている（特許文献1～3、非特許文献1～4）。

[0003] さらに、工業的な観点から、キノロンカルボン酸誘導体を効率的に得るために、アルキルホウ酸エステルを添加剤として加える方法（特許文献4）やワンポット法（特許文献5）等が開発されてきた。

特許文献1：特開昭62-252772号公報

特許文献2：特開昭63-316757号公報

特許文献3：特開平3-95177号公報

特許文献4：特開平5-294938号公報

特許文献5：国際公開第2005/047260号パンフレット

非特許文献1：Majid M. Heravi et al., Journal of Chemical Research, 2005, 579.

非特許文献2：Liu Ming-Liang et al., Chinese Journal of New Drugs, 2004, 13, 12, 1130.

非特許文献3: Liu Ming-Liang et al., Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2004, 35, 3, 129.

非特許文献4: Liu Ming-Liang et al., Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2004, 35, 7, 385.

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0004] 例えば特許文献3の方法では、遊離体のアミン化合物の反応では良好な収率（72－81％）でキノロンカルボン酸誘導体を得られるものの、この環状アミン化合物遊離体は化学的安定性や操作性に問題があった。そこで安定性および操作性に優れた環状アミン化合物として、そのアミン化合物を塩とした塩化合物を用いて反応を実施した場合には、収率が遊離体のアミン化合物での反応に及ばず（49％）、工業的製法としては問題であった。
- [0005] 一方、特許文献4の方法においても、安定性および操作性にも優れた環状アミンの塩化合物を使用してキノロンカルボン酸誘導体を得た例はなく、また、カルボン酸部位をハウフツ化水素酸エステルへ変換するために高価なシリル化剤を使用したシリルエステルを経由する方法が必要で工程として煩雑であり、より簡便な方法が求められていた。
- [0006] したがって本発明の目的は、安定性かつ操作性に優れた環状アミン塩化合物を使用して効率的な反応を可能ならしめ、更に高価なシリル化剤の使用を回避して廃棄物量も減少させ、地球に優しいプロセスを確立することにある。

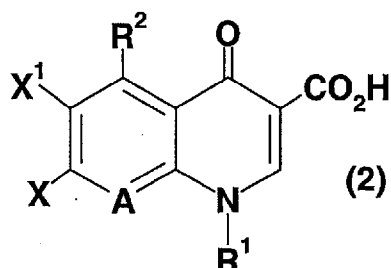
課題を解決するための手段

- [0007] 本発明者らが鋭意研究した結果、溶媒中、塩基存在下、下記の式（2）の化合物と、環状アミンの塩と、ホウ素誘導体とを反応させることにより、シリルエステルを経由することなく、しかもワンポットで目的とするキノロンカルボン酸誘導体を効率的に合成する方法を完成させ、工業的に有利なキノ

ロン系合成抗菌剤の製法を提供できることを見出した。

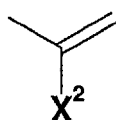
[0008] すなわち本発明は、式（2）：

[0009] [化1]



[0010] [式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味し、R²は、置換基を有していてもよいアミノ基、水素原子、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を意味し、Xはハロゲン原子を意味し、X¹は水素原子またはハロゲン原子を意味し、Aは窒素原子または次式：

[0011] [化2]



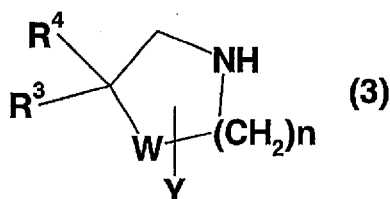
[0012] (式中、X²は水素原子、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、ハロゲノメチル基、またはハロゲノメトキシ基を意味するが、このX²と上記R¹は母核の一部を含んで一体化してもよく、さらにこの環は炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。)

で示される部分構造を意味する。]

で示される化合物に、溶媒中、塩基存在下、式（3）：

[0013]

[化3]



[0014] [式中、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、炭素数3から6のシクロアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、フェニル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数2から6のアルケニル基、または炭素数2から6のアルキニル基を示すが、このうちシクロアルキル基の場合にはアミノ基を置換基として有していてもよく、またアルキル基、アルコキシ基、アルケニル基およびアルキニル基は、直鎖状または分岐枝状のいずれでもよく、さらにアルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数1から6のアルキルアミノ基、炭素数3から6のシクロアルキルアミノ基、炭素数1から6のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、フリル基及びチアゾリル基からなる群から選ばれる基1または2以上を置換基として有していてもよく、さらにこれらの R^3 および R^4 は一体化して、

(a) これらが結合する炭素原子を含んで、3員環から6員環の環状構造を形成してスピロ環構造を形成してもよく、スピロ環は、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、このようにして形成された環には、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基またはアミノ基が置換していてもよく、さらにこのアルキル基はハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、アルコキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として有してもよい。あるいは、

(b) 二重結合によって結合するエキソメチレン基を形成してもよく、さらにこのエキソメチレン基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシ基からなる群の置

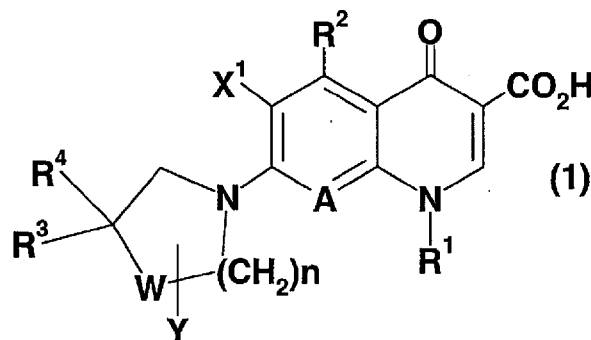
換基から選ばれる基 1 または 2 を有していてもよい。

Wは、 $-\text{CHR}^5-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^6-$ を示し、ここで R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基、または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基を示すが、このうちシクロアルキル基の場合はアミノ基を置換基として有していてもよく、さらにアルキル基の場合は水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基および炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の置換基から選ばれる基 1 または 2 以上を置換基として有していてもよく、あるいはこの R^5 と上記 R^3 または R^4 は、これらが結合する炭素原子を含んで炭素数 3 ~ 6 のシクロアルカンまたは 5 ~ 7 員の飽和複素環を形成してもよく、このようにして形成されたシクロアルカンまたは飽和複素環は、炭素数 1 から 6 のアルキル基もしくはアミノ基を置換基として有していてもよい。

R^6 は、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基を意味する。 Y は、水素原子、飽和異項環上の任意の炭素原子に結合するアミノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、化学的手段により容易にアミノ基もしくは炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基に変換可能な基を示し、 n は 0 ~ 2 を示す。]

で示される化合物の塩、およびホウ素誘導体を反応させ、得られるホウ素キレート化合物からホウ素キレートを切断することを特徴とする、式 (1) :

[0015] [化4]



[0016] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A 、 W 、 X^1 、 Y 、および n は先の定義に等しい。]

で示される化合物、その塩、またはそれらの水和物の製造方法に関するものである。

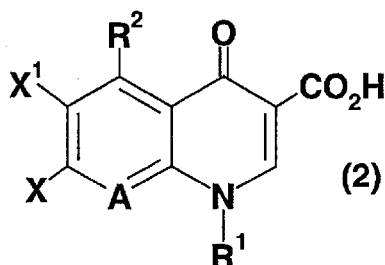
発明の効果

[0017] 本発明によれば、キノロン誘導体を得るために優れるところの反応性が向上したキノロンカルボン酸誘導体のハウフツ化水素酸エステルもしくはハウ酸エステルへの変換が、縮合反応の一方の原料として利用するために安定でかつ操作性に優れた環状アミンの塩化合物と塩基の存在下、簡便でかつ単離することなく、反応混合物内での実施が可能となったため、単離ロスのない反応が可能となった。また、縮合反応に関してもワンポット法にて行なうことが可能となったため、作業者が中間体に暴露される危険性も低下するとともに、収率の大幅な向上が達成された。これによって、工業的な観点から、目的とする式(1)の化合物を高収率にて、簡便に製造することが可能となった。

発明を実施するための最良の形態

[0018] 本発明の方法において使用されるキノロンカルボン酸化合物は、次の式(2)：

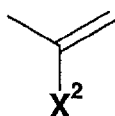
[0019] [化5]



[0020] [式中、 R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよいヘテロアリール

基を意味し、 R^2 は、置換基を有していてもよいアミノ基、水素原子、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を意味し、 X はハロゲン原子を意味し、 X^1 は水素原子またはハロゲン原子を意味し、 A は窒素原子または次式：

[0021] [化6]



[0022] (式中、 X^2 は水素原子、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、ハロゲノメチル基、またはハロゲノメトキシ基を意味するが、この X^2 と上記 R^1 は母核の一部を含んで一体化してもよく、さらにこの環は炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。)

で示される部分構造を意味する。]

で示される化合物(以下、化合物(2)と言う。)である。

[0023] R^1 が置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルキル基であるときに、この置換基としては、例えばハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を挙げることができる。これらのうちではハロゲン原子が好ましい。

[0024] R^1 が、炭素数1から6のアルキル基であるときは、アルキル基は直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、具体的には、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*sec*-ブチル基、および*tert*-ブチル基等を挙げることができ、これらのうちではエチル基または*tert*-ブチル基が好ましい。

[0025] R^1 が、炭素数1から6のハロゲン置換アルキル基であるときは、アルキル基部分は直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、および*tert*-ブチル基等を挙げることができ、これらのう

ちではエチル基およびtert-ブチル基が好ましい。アルキル基に置換するハロゲン原子としてはフッ素原子および塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。このようなハロゲン置換アルキル基としては、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、1, 1-ジメチル-2-フルオロエチル基、1-メチル-1-(フルオロメチル)-2-フルオロエチル基、1, 1-(ジフルオロメチル)-2-フルオロエチル基等を挙げることができ、これらのうちでは2-フルオロエチル基および1, 1-ジメチル-2-フルオロエチル基が好ましい。

[0026] R¹が、置換基を有していてもよい炭素数3から6のシクロアルキル基であるとき、シクロアルキル基は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等を挙げることができるが、これらのうちではシクロプロピル基が好ましい。ここに置換する基としては、ハロゲン原子、メチル基、およびフェニル基が好ましく、ハロゲン原子がより好ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子および塩素原子が好ましく、特にフッ素原子が好ましい。置換する置換基の数は1または2でよいが、好ましくは1である。すなわち、モノフルオロシクロプロピル基が好ましく、1, 2-シス-2-フルオロシクロプロピルがより好ましく、特に(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基が好ましい。

[0027] R¹が、置換基を有していてもよいフェニル基であるとき、この置換基としては、例えばハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を挙げることができる。これらのうちではハロゲン原子が好ましい。

[0028] R¹が、ハロゲン置換フェニル基であるとき、ハロゲン原子はフッ素原子または塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。ハロゲン原子の置換数は1または2が好ましい。ハロゲン置換フェニル基はさらに置換基を有していてもよく、この置換基としては、アミノ基、水酸基、またはメチル基が好ましい。このような置換基を有していてもよいハロゲン置換フェニ

ル基としては、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-フルオロフェニル基、または5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル基等を挙げることができ、これらのなかでは2, 4-ジフルオロフェニル基、または5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル基が好ましい。

[0029] R¹が、置換基を有していてもよいヘテロアリール基であるとき、ヘテロアリール基としては、窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から選ばれる複素原子を1または2以上を含む、5員環または6員環の芳香族複素環基であればよい。このようなヘテロアリール基のうち好ましいものは、窒素原子1または2を含む5員環または6員環の含窒素芳香族複素環基である。具体的にはピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、イミダゾリル基、チアオゾリル基、オキサゾリル基等を挙げることができ、これらのうちではピリジル基が好ましい。

[0030] R¹が、置換基を有していてもよいヘテロアリール基であるとき、この置換基としては、例えばハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を挙げることができる。これらのうちではハロゲン原子が好ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。ハロゲン原子の置換数は1から2が好ましい。この他、アミノ基または水酸基を好ましい例として挙げることができ、さらにメチル基も好ましい。

[0031] ハロゲン置換ヘテロアリール基はさらに置換基を有していてもよく、このような置換基を有していてもよいハロゲン置換ヘテロアリール基としては、6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル基が好ましい。

[0032] 上記のR¹としては、シクロプロピル基、1, 2-シス-2-フルオロシクロプロピル基が好ましく、より好ましくは(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基である。

[0033] R²は、水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を意味する。

- [0034] このうち、アミノ基の場合は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、および炭素数2から5のアシル基からなる群の基から選ばれる1または2の基を置換基として有していてもよい。
- [0035] R^2 が、炭素数1から6のアルキル基の場合、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基であり、特にメチル基が好ましい。
- [0036] R^2 が、ハロゲンメチル基である場合、ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。
- [0037] R^2 が、アミノ基、水酸基、またはチオール基である場合、これらは通常使用されている保護基によって保護されていてもよい。
- [0038] このような保護基の例として、例えば、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等の(置換)アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等の(置換)アラリキルオキシカルボニル基；アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等の(置換)アシル基；tert-ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等の(置換)アルキル基、または(置換)アラリキル基；メトキシメチル基、tert-ブトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等の(置換)エーテル類；トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の(アルキルおよび/またはアラリキル)置換シリル基類を挙げることができる。これらの置換基によっては保護された置換基を有する化合物は、特に製造中間体として好ましい。
- [0039] 炭素数1から6のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等を挙げることができるが、メトキシ基が好ましい。
- [0040] 炭素数2から6のアルケニル基または炭素数2から6のアルキニル基とし

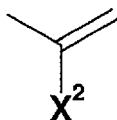
ては炭素数2のものが好ましい。

[0041] 上記のうち、 R^2 としては、水素原子、アミノ基、水酸基、メチル基、およびメトキシ基が好ましく、水素原子、アミノ基が特に好ましい。

[0042] X はハロゲン原子を意味し、 X^1 は水素原子またはハロゲン原子を意味する。これらのハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子である。 X^1 は水素原子またはフッ素原子が好ましい。

[0043] A は、窒素原子または式 (I I)

[0044] [化7]



[0045] で表わされる部分構造を示し、 X^2 は水素原子、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、ハロゲノメチル基、またはハロゲノメトキシ基を意味する。

[0046] A が式 (I I) で示される部分構造であって、 X^2 が炭素数1~6のアルキル基のとき、直鎖状または分枝状のいずれのアルキル基でもよいが、メチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基であることが好ましく、これらのうちではメチル基およびエチル基が好ましく、さらにメチル基が好ましい。さらに、炭素数1~6のアルコキシ基としては前記アルキル基から導かれるアルコキシ基であればよい。これらのうちで、炭素数1~3のアルキル基または炭素数1~3のアルコキシ基が好ましく、特にメチル基またはメトキシ基が好ましい。

[0047] ハロゲン原子は、フッ素原子または塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。ハロゲノメチル基のハロゲン原子はフッ素原子または塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。ハロゲノメチル基としてはフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、およびトリフルオロメチル基を挙げることができる。ハロゲノメトキシ基も同様にして、ハロゲン原子は、フッ素原子または塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子であ

り、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、およびトリフルオロメトキシ基を挙げることができる。

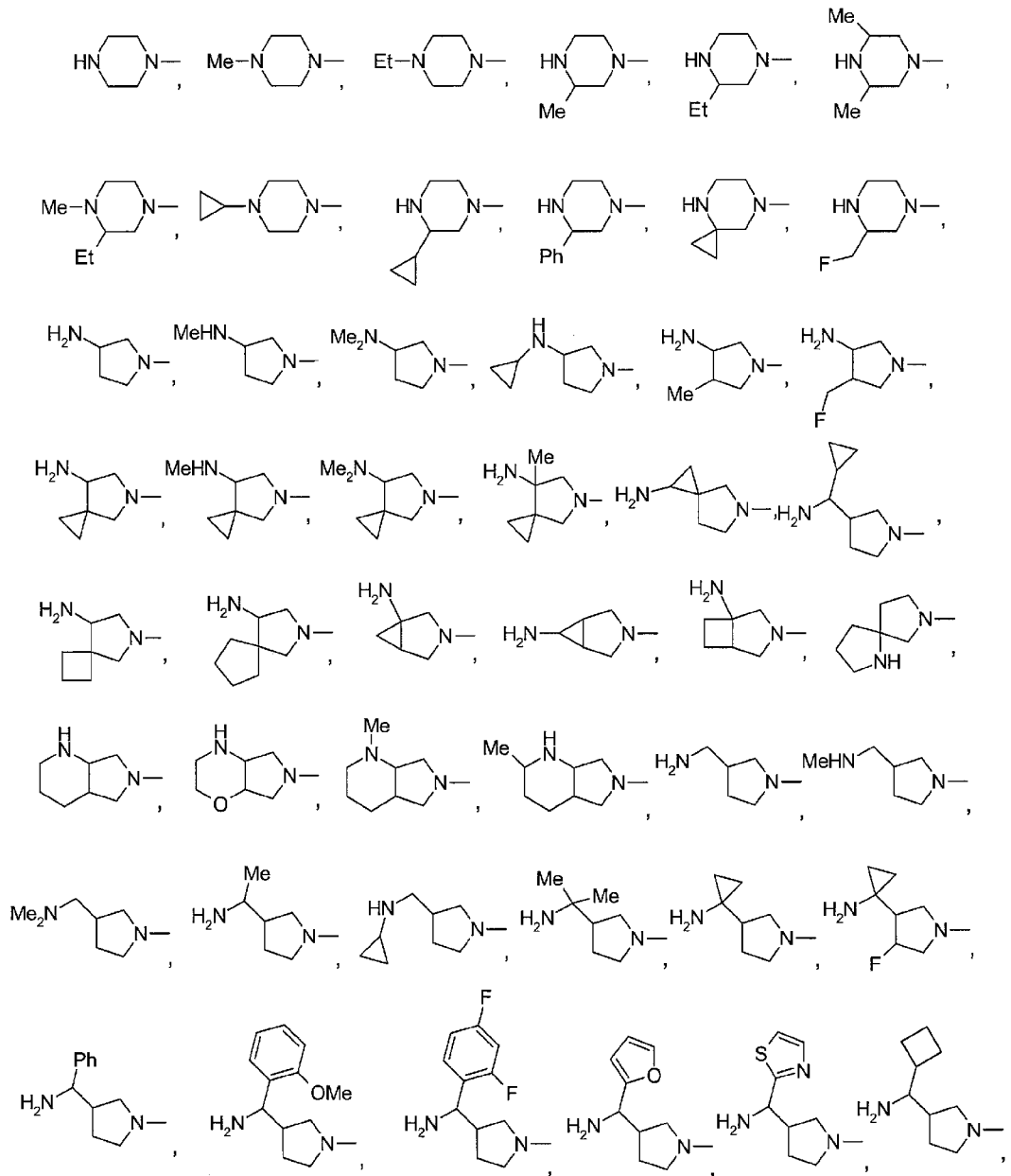
[0048] Aが、式 (I I) で示される部分構造であるとき、 X^2 と R^1 とがキノロン骨格の一部 (X^2 が結合している炭素原子、 R^1 が結合している窒素原子、この両者が結合している核間の炭素原子の3個。)を含んで環状構造を形成してもよい。ここで形成される環は、5~7員環の大きさが好ましく、環は飽和でも不飽和でもよい。この環状構造は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、さらに X^2 で説明した炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよい。環状構造としては、酸素原子を含み、さらにメチル基で置換されていることが好ましい。この様な部分構造としては、式： $-O-CH_2-CH(-CH_3)-$ の構造 (右端の炭素原子が窒素原子に結合する) のものが好ましい。

[0049] Aが式 (I I) で表わされる部分構造であって、置換基 X^2 が環状構造を形成しないときに X^2 として好ましいのは、メチル基、エチル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基、フッ素原子および塩素原子であり、特に、好ましいのは、メチル基、メトキシ基、およびジフルオロメトキシ基である。

[0050] Aが式 (I I) で表わされる部分構造であって、置換基 X^2 が環状構造を形成するときに好ましいのは、2, 3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-d e] [1, 4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸骨格を形成する場合である。このうち、特に3-(S)-メチルピリドベンゾオキサジン骨格が好ましい。

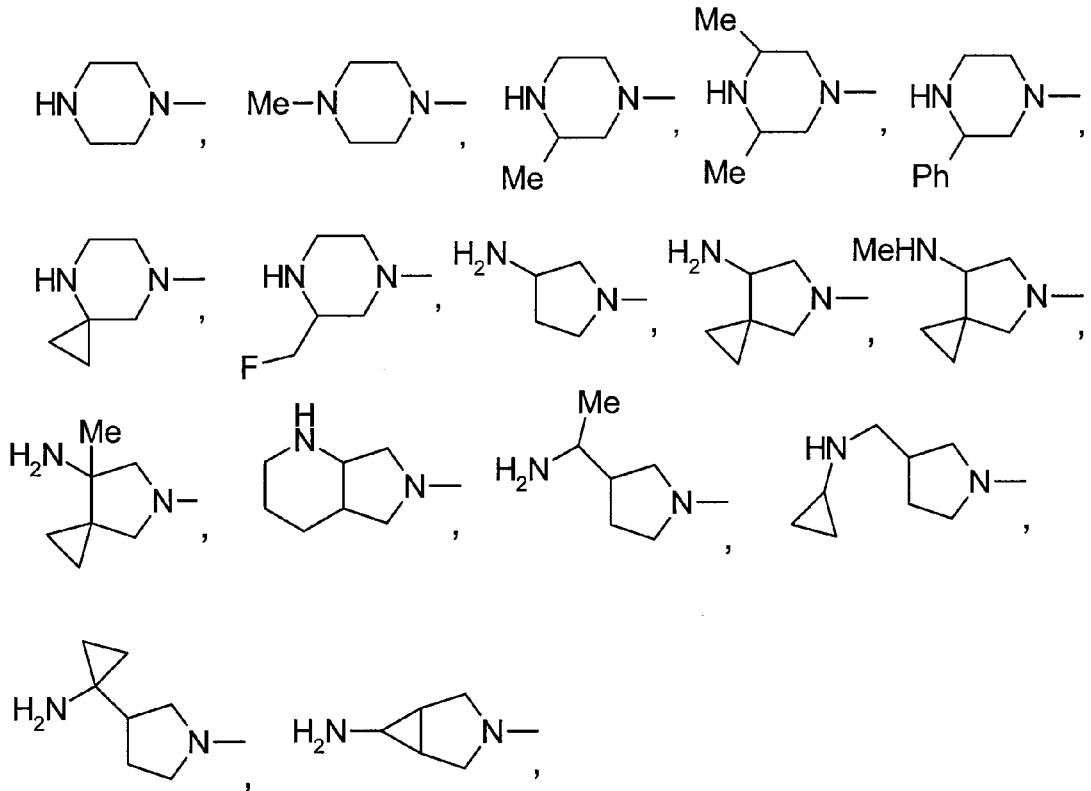
[0051] 本発明の方法によって、化合物 (3) からキノロン化合物の7位またはその相当位に第2のアミン部分を有する環状アミノ置換基が導入されるが、このような置換基の例として例えば、(7S)-7-アミノ-7-メチルスピロ [2. 4] ヘプト-5-イル基、3-メチルアミノピペリジン-1-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基等を挙げることができる他、次のものを挙げることができる。

[0052] [化8]



[0053] これらの中では次のものが好ましい。

[化9]



[0054] したがって、これらの置換基を与えることのできる環状アミン化合物である化合物（3）が、好ましく本発明の方法に使用することができる。

化合物（3）の塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限はなく、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩及び硫酸塩等の鉱酸塩；安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩及びマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩を挙げることができる。

[0055] 塩基としては、有機または無機のいずれであってもよく、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム等の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩およびアルコキサイド等、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等の金属水素化物、n-ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド

等のアルキルリチウム試薬、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミン類、その他、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン (DBU)、1, 8-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン (DBN)、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N-メチルピペリジン等の複素環化合物を用いることができる。これら塩基のうち、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミン類および1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン (DBU)、1, 8-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン (DBN)、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N-メチルピペリジン等の複素環化合物が好ましく、トリエチルアミンが特に好ましい。使用量は、化合物 (2) に対して、通常、3から10倍量 (モル比) が好ましく、4から6倍量 (モル比) が特に好ましい。

[0056] 使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、これらのうちで炭化水素系としては、n-ヘキサン、n-ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、キシレン等が挙げられる。アルコール系としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール (IPA)、n-ブタノール、t-ブタノールが挙げられる。エーテル系としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル (IPE)、メチルt-ブチルエーテル (MTBE)、テトラヒドロフラン (THF)、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等が挙げられる。アミド系としてはジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMAc)、N-メチル-2-ピロリドン (NMP) 等が挙げられる。環状ウレア系としては、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (DMI)、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン (DMPU) が挙げられる。ハロゲン化炭化水素系としては、クロロホルム、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン (EDC) 等が挙げられる。この他に、ジメチルスルホキシド (DMSO)、スルホラン、

アセトニトリル、酢酸エステル類、アセトン等を挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。これら溶媒のうち、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）等のアミド系溶媒、アセトニトリルが好ましく、アセトニトリルが特に好ましい。使用する溶媒の量については一概には言えないが、化合物（2）に対して、通常1から100重量倍程度、好ましくは5から15重量倍程度の範囲である。

[0057] ホウ素誘導体としては、トリハロゲンホウ素化合物が好ましく、トリフルオロホウ素化合物が好ましい。トリフルオロホウ素はエーテル錯体として好適に使用することができる。このようなエーテル錯体としては、ジエチルエーテル錯体、テトラヒドロフラン錯体等を好適に使用することができる。使用量は、化合物（2）に対して、通常、1から10倍量（モル比）が好ましく、1.5から3倍量（モル比）が特に好ましい。

[0058] 本発明の方法においては、反応混合物中に三級アミン塩を存在させるのが好ましく、そのような三級アミン塩としては、三級アミンの酸付加塩を好適に使用することができる。三級アミンは三級であれば脂肪族、芳香族、または飽和もしくは不飽和の複素環化合物のアミン、さらにはこれらが複合したアミンのいずれでもよい。例えば前記のトリアルキルアミン（トリエチルアミン、N,N-ジエチルイソプロピルアミン、トリブチルアミン等）や、ジアルキルアリアルアミン（ジメチルアニリン、ジエチルアニリン等）、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン等の三級アミンを挙げることができる。酸付加塩を構成する酸は、無機酸、有機酸のいずれであってもよく、塩酸、硫酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸等の有機カルボン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸を挙げることができる。これらのうち、無機塩が好ましく、例えば塩酸塩を好適に使用することができる。使用量は、化合物（2）に対して、通常、1から10倍量（モル比）が好ましく

、 1. 5 から 3 倍量（モル比）が特に好ましい。

三級アミン塩は、置換基導入用の環状アミン化合物の塩化合物において、塩を形成している酸が弱酸であるようなときには添加することが好ましい。

[0059] 反応温度は、室温から溶媒の沸点の範囲の温度でよい。反応は、およそ 30 分からおよそ 78 時間の間で完結する。

[0060] 上記の方法によって、キノロンカルボン酸部分が置換ホウ素キレートとなった化合物が生成するので、環状アミンとの反応終了後にこのホウ素置換基部分を加水分解して切断し、次いでアミノ基の保護基が存在する場合には脱保護することにより、キノロン化合物を得ることができる。ホウ素置換基の加水分解は、通常使用される条件下で実施すればよい。例えば、メタノール、エタノール等の含水アルコール溶媒もしくはジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）等の含水アミド系溶媒中、加熱することにより実施できる。反応は 80°C から溶媒の沸点の温度範囲にて行なうのが好ましい。脱保護は使用した保護基に適した条件下で実施できるが、例えば、上記加水分解物を、水素化分解や濃塩酸で処理することにより行われる。反応終了後は、反応液を例えば水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、適宜な酸、例えば塩酸にて中和後、析出した結晶をろ取、もしくはクロロホルム等の溶媒にて抽出し、得られた化合物を適宜な溶媒を用いた再結晶操作等、適宜精製してキノロン化合物を得ることができる。

[0061] [実施例]

以下に実施例をもって本願発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、またこれらは如何なる意味においても限定的に解釈してはならない。

[0062] 実施例 1 7-[(7S)-7-アミノ-7-メチルスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1,4-ジヒドロ-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノロンカルボン酸・2水和物

6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (90 g)、ベンジル-(7S)-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-アミン二塩酸塩 (90 g)、トリエチルアミン (39.9 ml) および三フッ化ホウ素-テトラヒドロフラン錯体 (63.4 ml) のアセトニトリル溶液 (800 ml) を室温にて30分攪拌後、さらに三フッ化ホウ素-テトラヒドロフラン錯体 (6.3 ml) を加え、そのままの温度にて1時間攪拌した。さらにまた、トリエチルアミン (159.5 ml) を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣にメタノール (900 ml) を加え6時間加熱還流した。室温まで冷却後、5% Pd-C (4.5 g) を加え、水素雰囲気下、40°Cにて5時間攪拌した後、反応液にトリエチルアミン (90 ml) および水 (225 ml) を加え、40°Cにて1時間攪拌した。Pd-Cを濾去後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣へ水 (720 ml) およびメタノール (180 ml) を加え、5 N水酸化ナトリウム水溶液にてpH 8に調整した。60°Cにて40分間攪拌後、5 N水酸化ナトリウム水溶液でpH 7へ調整し、室温にて1時間攪拌した。得られた結晶を濾取・乾燥し、標題化合物を淡褐色結晶として120.9 g (収率91%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 N-NaOD) δ ppm: 0.48-0.56 (2H, m), 0.66-0.76 (2H, m), 1.12 (3H, s), 1.42-1.63 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.59-3.72 (4H, m), 3.98-4.03 (1H, m), 4.79-5.03 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 8.44 (1H, s)

元素分析: Calc. C; 55.38%, H; 5.93%, N; 9.07%

Obsd. C; 55.19%, H; 5.98%, N; 9.19%

[0063] 実施例2 7-[(7S)-7-アミノ-7-メチルスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1, 4-ジヒドロ-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)

−2−フルオロシクロプロピル]−8−メトキシ−4−オキソ−3−キノリンカルボン酸・2水和物

6, 7−ジフルオロ−1, 4−ジヒドロ−1−[(1R, 2S)−2−フルオロシクロプロピル]−8−メトキシ−4−オキソ−3−キノリンカルボン酸 (3 g)、(7S)−7−メチル−5−アザスピロ[2.4]ヘプタン−7−アミン二塩酸塩 (3 g)、トリエチルアミン (1.34 ml) および三フッ化ホウ素−テトラヒドロフラン錯体 (2.68 g) のアセトニトリル溶液 (24 ml) を室温にて30分攪拌後、さらに三フッ化ホウ素−テトラヒドロフラン錯体 (0.27 g) を加え、そのままの温度にて1時間攪拌した。さらにまた、トリエチルアミン (5.37 ml) を加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣にメタノール (30 ml) を加え2時間加熱還流し、溶媒を留去した。残渣に90%含水メタノールを加え、5N水酸化ナトリウム水溶液にてpH 8に調整した。60°Cで40分間攪拌後、5N水酸化ナトリウム水溶液にてpH 7へ調整後、5°Cで16時間攪拌した。結晶を濾取・乾燥し、標題化合物を4.23 g (収率93%) 得た。各種スペクトルデータは、実施例1と一致した。

[0064] 実施例3 1−シクロプロピル−1, 4−ジヒドロ−6−フルオロ−8−メトキシ−7−(3−メチルアミノピペリジン−1−イル)−4−オキソ−3−キノリンカルボン酸・2水和物

1−シクロプロピル−6, 7−ジフルオロ−1, 4−ジヒドロ−8−メトキシ−4−オキソ−3−キノリンカルボン酸 (3 g)、3−メチルアミノピペリジン二塩酸塩 (2.1 g)、トリエチルアミン (1.43 ml) および三フッ化ホウ素−テトラヒドロフラン錯体 (2.84 g) のアセトニトリル溶液 (30 ml) を室温で2時間攪拌後、トリエチルアミン (5.71 ml) を加え、さらに室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣にメタノール (30 ml) を加え6時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、80%含水メタノール30 mlを加え、5N水酸化ナトリウム水溶液でpH 8に調整した後、室温にて16時間攪拌した。得られた結晶を濾取して乾燥し

、標題化合物を3.98g (収率92%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.90–1.31 (4H, m), 1.31–2.12 (4H, m), 2.67–3.71 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.98–4.09 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J=11.1\text{ Hz}$), 8.78 (1H, s)

元素分析: Calc. C; 56.69%、H; 6.62%、N; 9.74%

Obsd. C; 56.48%、H; 6.63%、N; 9.86%

[0065] 実施例4 1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-6-フルオロ-8-メトキシ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・1/2水和物

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (3g)、2-メチルピペラジン二塩酸塩 (1.93g)、トリエチルアミン (1.43ml) および三フッ化ホウ素-テトラヒドロフラン錯体 (2.84g) のアセトニトリル溶液 (30ml) を室温にて1時間攪拌後、トリエチルアミン (5.71ml) を加え、さらに室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣にメタノール (30ml) を加え5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、80%含水メタノール (30ml) を加え、5N水酸化ナトリウム水溶液でpH7に調整した後、室温にて16時間攪拌した。得られた結晶を濾取・乾燥し、標題化合物を3.55g (収率91%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.02–1.31 (7H, m), 2.92–3.53 (7H, m), 3.77 (3H, s), 3.91–4.11 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$), 8.79 (1H, s)

元素分析: Calc. C; 59.37%、H; 6.03%、N; 10.93%

Obsd. C; 59.49%、H; 5.77%、N; 11.03%

[0066] 実施例 5 9-フルオロ-(3S)-メチル-10-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド [1,2,3-de]-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸

9,10-ジフルオロ-(3S)-メチル-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド [1,2,3-de]-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸 (3 g)、4-メチルピペラジン二塩酸塩 (2.22 g)、トリエチルアミン (1.43 ml) および三フッ化ホウ素-テトラヒドロフラン錯体 (2.84 g) のアセトニトリル溶液 (30 ml) を室温にて30分間攪拌後、トリエチルアミン (5.71 ml) を加え、さらに室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣にメタノール (30 ml) を加え24時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、エタノール (15 ml) を加え、室温にて16時間攪拌した。得られた結晶を濾取・乾燥し、標題化合物を 3.55 g (収率92%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.63 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 2.38 (3H, s), 2.54-2.60 (4H, m), 3.40-3.44 (4H, m), 4.35-4.52 (3H, m), 7.76 (1H, d, $J=11.8\text{ Hz}$), 8.64 (1H, s)

元素分析: Calc. C; 59.82%, H; 5.58%, N; 11.63%

Obsd. C; 60.01%, H; 5.69%, N; 11.53%

[0067] 実施例 6 7-[(3R)-3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-ピロリジン-1-イル]-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

7-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 (3 g)、トリエチルアミン塩酸塩 (2.8 g) および三フッ化ホウ素-テト

ラヒドロフラン錯体 (2.84 g) のアセトニトリル溶液 (45 ml) を室温にて30分攪拌後、tert-ブチル [1-[(3R)-ピロリジン-3-イル]シクロプロピル]カルバメート・シュウ酸塩 (3.54 g) およびトリエチルアミン (5.71 ml) を加え、そのままの温度にて10時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣にメタノール (30 ml) を加え12時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、80%含水メタノール (20 ml) を加え、5N水酸化ナトリウム水溶液にてpH7に調整後、60°Cにて30分攪拌後、室温にて16時間攪拌した。得られた結晶を濾取・乾燥し、標題化合物を4.79 g (収率94%) 得た。

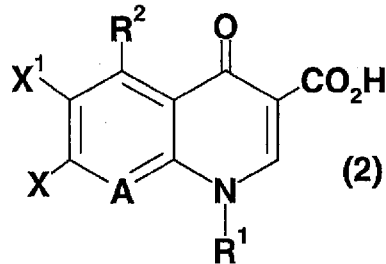
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.68–0.95 (4H, m), 1.29–1.58 (2H, m), 1.42 (3H, s), 1.71–1.91 (1H, m), 2.03–2.15 (1H, m), 2.22–2.40 (1H, m), 3.36–3.71 (4H, m), 3.52 (3H, s), 3.79–3.90 (1H, m), 4.74–5.05 (1H, m), 4.99 (1H, brs), 6.94 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.65 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 15.18 (1H, brs)

元素分析: Calc. C; 62.26%, H; 6.43%, N; 8.38%
Obsd. C; 62.14%, H; 6.47%, N; 8.43%

請求の範囲

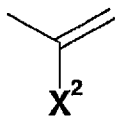
[1] 式(2) :

[化1]



[式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよいヘテロアリアル基を意味し、R²は、置換基を有していてもよいアミノ基、水素原子、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を意味し、Xはハロゲン原子を意味し、X¹は水素原子またはハロゲン原子を意味し、Aは窒素原子または次式：

[化2]

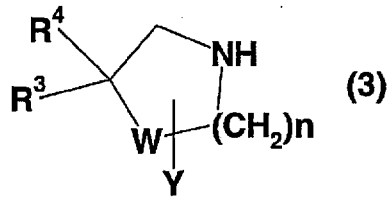


(式中、X²は水素原子、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、ハロゲノメチル基、またはハロゲノメトキシ基を意味するが、このX²と上記R¹は母核の一部を含んで一体化してもよく、さらにこの環は炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。)

[で示される部分構造を意味する。]

[で示される化合物に、溶媒中、塩基存在下、式(3) :

[化3]



[式中、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、炭素数3から6のシクロアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、フェニル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数2から6のアルケニル基、または炭素数2から6のアルキニル基を示すが、このうちシクロアルキル基の場合はアミノ基を置換基として有していてもよく、またアルキル基、アルコキシ基、アルケニル基およびアルキニル基は、直鎖状または分岐枝状のいずれでもよく、さらにアルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数1から6のアルキルアミノ基、炭素数3から6のシクロアルキルアミノ基、炭素数1から6のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、フリル基及びチアゾリル基からなる群から選ばれる基1または2以上を置換基として有していてもよく、さらにこれらの R^3 および R^4 は一体化して、

(a) これらが結合する炭素原子を含んで、3員環から6員環の環状構造を形成してスピロ環構造を形成してもよく、スピロ環は、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、このようにして形成された環には、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基またはアミノ基が置換していてもよく、さらにこのアルキル基はハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、アルコキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として有してもよい。あるいは、

(b) 二重結合によって結合するエキソメチレン基を形成してもよく、さらにこのエキソメチレン基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシ基からなる群の置

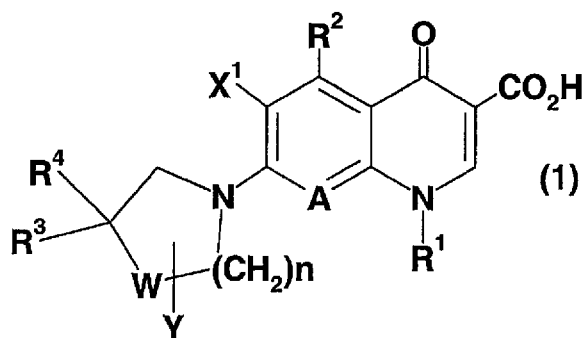
換基から選ばれる基 1 または 2 を有していてもよい。

Wは、 $-CHR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^6-$ を示し、ここで R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基、または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基を示すが、このうちシクロアルキル基の場合はアミノ基を置換基として有していてもよく、さらにアルキル基の場合は水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基および炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の置換基から選ばれる基 1 または 2 以上を置換基として有していてもよく、あるいはこの R^5 と上記 R^3 または R^4 は、これらが結合する炭素原子を含んで炭素数 3 ~ 6 のシクロアルカンまたは 5 ~ 7 員の飽和複素環を形成してもよく、このようにして形成されたシクロアルカンまたは飽和複素環は、炭素数 1 から 6 のアルキル基もしくはアミノ基を置換基として有していてもよい。

R^6 は、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基を意味する。 Y は、水素原子、飽和異項環上の任意の炭素原子に結合するアミノ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、化学的手段により容易にアミノ基もしくは炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ基に変換可能な基を示し、 n は 0 ~ 2 を示す。]

で示される化合物の塩、およびホウ素誘導体を反応させ、得られるホウ素キレート化合物からホウ素キレートを切断することを特徴とする、式 (1) :

[化4]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A、W、 X^1 、Y、およびnは先の定義に等しい。]

で示される化合物、その塩、またはそれらの水和物の製造方法。

- [2] ホウ素誘導体が、トリフルオロホウ素化合物である請求項1に記載の製造方法。
- [3] トリフルオロホウ素化合物が、トリフルオロホウ素ジエチルエーテル錯体またはトリフルオロホウ素テトラヒドロフラン錯体である請求項1または2に記載の製造方法。
- [4] 反応混合物中にさらに三級アミン塩を存在させるものである請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/000817

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/04 (2006.01) i, C07D215/56 (2006.01) i, C07D498/06 (2006.01) i,
C07B61/00 (2006.01) n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401/04, C07D215/56, C07D498/06, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 5-294938 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 November, 1993 (09.11.93), Particularly, examples 6, 7 & US 5869661 A & EP 641782 A1 & WO 1993/002055 A1 & AU 657352 B & AU 2330392 A & CA 2113349 A & KR 10-0140158 B	1-4
A	WO 2005/047260 A1 (QUIMICA SINTETICA, S.A.), 26 May, 2005 (26.05.05), Claims; example 1 & ES 2232309 A1 & ES 2232309 B1	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 May, 2008 (16.05.08)

Date of mailing of the international search report
10 June, 2008 (10.06.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/000817

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/097752 A1 (BAYER PHARMACEUTICALS CORP.), 20 October, 2005 (20.10.05), Page 12, Reaction Scheme 1; page 13, lines 22 to 26; example 72 & US 2007/0213339 A1 & EP 1732897 A1 & CA 2561621 A	1-4
A	JP 7-309864 A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), 28 November, 1995 (28.11.95), Examples 9, 11, 13, 15, 28, 32 & DE 69400791 C & NO 942309 A & AT 144508 E & AU 6487094 A & FI 942976 A & HU 67259 A & IL 110060 A & NO 942309 A0	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D401/04(2006.01)i, C07D215/56(2006.01)i, C07D498/06(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D401/04, C07D215/56, C07D498/06, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2008年
 日本国実用新案登録公報 1996-2008年
 日本国登録実用新案公報 1994-2008年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAplus(STN), REGISTRY(STN), CASREACT(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 5-294938 A (中外製薬株式会社) 1993. 11. 09, 特に実施例 6, 7 & US 5869661 A & EP 641782 A1 & WO 1993/002055 A1 & AU 657352 B & AU 2330392 A & CA 2113349 A & KR 10-0140158 B	1-4
A	WO 2005/047260 A1 (QUIMICA SINTETICA, S. A.) 2005. 05. 26, クレ ーム, 実施例 1 & ES 2232309 A1 & ES 2232309 B1	1-4
A	WO 2005/097752 A1 (BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION) 2005. 10. 20, 12 頁 Reaction Scheme 1, 13 頁 22-26 行, 実施例 72	1-4

C 欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 16. 05. 2008	国際調査報告の発送日 10. 06. 2008
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲英子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	& US 2007/0213339 A1 & EP 1732897 A1 & CA 2561621 A JP 7-309864 A (北陸製薬株式会社) 1995. 11. 28, 実施例 9, 11, 13, 15, 28, 32 & DE 69400791 C & NO 942309 A & AT 144508 E & AU 6487094 A & FI 942976 A & HU 67259 A & IL 110060 A & NO 942309 A0	1-4



(11) **EP 2 130 827 A1**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**
published in accordance with Art. 153(4) EPC

(43) Date of publication:
09.12.2009 Bulletin 2009/50

(51) Int Cl.:
C07D 401/04 (2006.01) **C07D 215/56** (2006.01)
C07D 498/06 (2006.01) **C07B 61/00** (2006.01)

(21) Application number: **08720683.5**

(86) International application number:
PCT/JP2008/000817

(22) Date of filing: **31.03.2008**

(87) International publication number:
WO 2008/126384 (23.10.2008 Gazette 2008/43)

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR

(72) Inventors:
• **SATO, Koji**
Tokyo 134-8630 (JP)
• **SAKURATANI, Kenji**
Tokyo 134-8630 (JP)

(30) Priority: **30.03.2007 JP 2007090650**

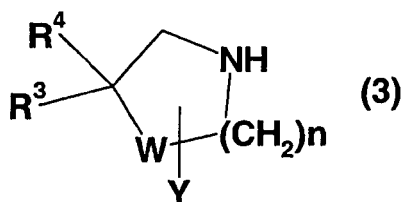
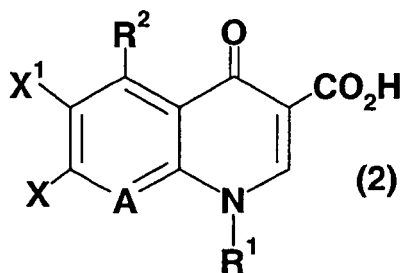
(71) Applicant: **Daiichi Sankyo Company, Limited**
Chuo-ku
Tokyo 103-8426 (JP)

(74) Representative: **Blodig, Wolfgang**
Wächtershäuser & Hartz
Weinstrasse 8
80333 München (DE)

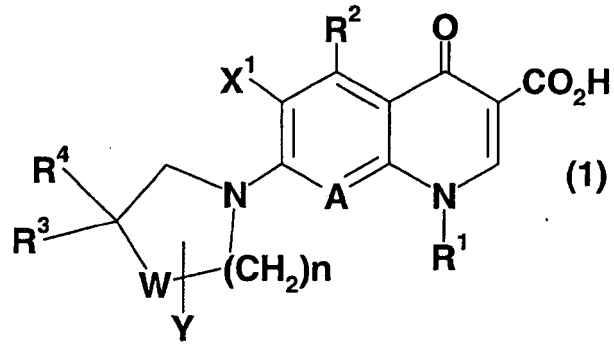
(54) **METHOD FOR PRODUCING QUINOLONE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE**

(57) The present invention relates to a method for producing a quinolone compound having high antibacterial activity and high safety, at high yield and in a simple manner.

A quinolonecarboxylic acid derivative (1) of interest is produced through a one-pot manner by reacting a compound (2) with a salt of a cyclic amine (3) and with a boron derivative in a solvent in the presence of a base.



EP 2 130 827 A1



Description

Technical Field

5 **[0001]** The present invention relates to a method for producing a quinolone compound having high antibacterial activity and high safety, at high yield and in a simple manner.

Background Art

10 **[0002]** Generally, a quinolone compound has a cyclic amine substituent including a second amino moiety at the 7-position (or an equivalent position thereof) of the quinolone skeleton. Such quinolone compounds are generally synthesized by reacting a cyclic amine compound with a 7-halogenated quinolonecarboxylic acid compound. In order to enhance yield and reaction site specificity, the carboxylic acid moiety of a quinolonecarboxylic acid compound is transformed into a borofluoric acid ester moiety or a boric acid ester moiety, followed by reaction with a cyclic amine compound (see
15 Patent Documents 1 to 3 and Non-Patent Documents 1 to 4).

[0003] Furthermore, from an industrial viewpoint, there have been developed methods for producing quinolonecarboxylic acid derivatives at high efficiency; e.g., a production method in which an alkyl borate is employed as an additive (Patent Document 4), and a one-pot method (Patent Document 5).

20 Patent Document 1: JP-A-1987-252772

Patent Document 2: JP-A-1988-316757

Patent Document 3: JP-A-1991-95177

Patent Document 4: JP-A-1993-294938

Patent Document 5: WO 2005/047260

25 Non-Patent Document 1: Majid M. Heravi et al., Journal of Chemical Research, 2005, 579.

Non-Patent Document 2: Liu Ming-Liang et al., Chinese Journal of New Drugs, 2004, 13, 12, 1130.

Non-Patent Document 3: Liu Ming-Liang et al., Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2004, 35, 3, 129.

Non-Patent Document 4: Liu Ming-Liang et al., Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2004, 35, 7, 385.

30 Disclosure of the Invention

Problems to be Solved by the Invention

35 **[0004]** When the method disclosed in Patent Document 3 is employed, a free-form amine compound is reacted to give quinolonecarboxylic acid derivatives at a high yield (72 to 81%). However, free-form cyclic amine compounds have less chemical stability and poor handleability, which are problematic. Then, when a salt-form cyclic amine compound, which is excellent in stability and handleability, is employed in a reaction, the quinolonecarboxylic acid derivative yield (49%) do not reach the yield which is obtained by use of a free-form amine compound. Thus, use of such an amine compound salt is still problematic in terms of industrial production.

40 **[0005]** In the method disclosed in Patent Document 4, no quinolonecarboxylic acid derivative can be produced even when a cyclic amine salt compound having a high stability and high handleability is used. In addition, the method disclosed in Patent Document 4 includes a step of transforming a carboxylic acid moiety to a borofluoric acid ester by use of an expensive silylating agent (i.e., via silyl ester), making this method cumbersome. Therefore, there is demand for a production method which can be performed in a simpler manner.

45 **[0006]** Thus, an object of the present invention is to establish a novel process which is friendly to the global environment, the process employing a high-stability, high-handleability cyclic amine salt compound which realizes reaction at high efficiency; avoiding use of an expensive silylating agent; and reducing the process waste.

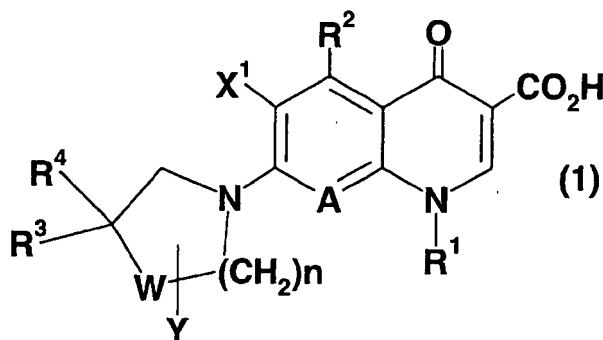
Means for Solving the Problems

50 **[0007]** The present inventors have carried out extensive studies on the aforementioned process, and have found that through allowing the compound represented by formula (2), a cyclic amine salt, and a boron derivative to react in a solvent in the presence of a base, quinolonecarboxylic acid derivatives can be efficiently synthesized in a one-pot reaction without forming a silyl ester, thereby realizing an industrially advantageous method for producing a quinolone-based synthetic anti-bacterial agent. The present invention has been accomplished on the basis of this finding.

55 **[0008]** to [0016] The present invention is directed to a method for producing a compound represented by formula (1):

5

10



15 [wherein

R¹ represents an optionally substituted C1 to C6 alkyl group, an optionally substituted C3 to C6 cycloalkyl group, an optionally substituted phenyl group, or an optionally substituted heteroaryl group;

R² represents an optionally substituted amino group, a hydrogen atom, a hydroxyl group, a thiol group, a halogenomethyl group, a C1 to C6 alkyl group, a C2 to C6 alkenyl group, a C2 to C6 alkynyl group, or a C1 to C6 alkoxy group;

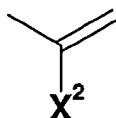
20 each of R³ and R⁴ independently represents a C3 to C6 cycloalkyl group, a hydrogen atom, a halogen atom, a phenyl group, a C1 to C6 alkyl group, a C1 to C6 alkoxy group, a C2 to C6 alkenyl group, or a C2 to C6 alkynyl group, wherein the cycloalkyl group may have an amino group as a substituent; each of the alkyl group, alkoxy group, alkenyl group, and alkynyl group may be linear or branched; and the alkyl group may have one or more substituents selected from the group consisting of a hydroxyl group, an amino group, a halogen atom, a C1 to C6 alkylthio group, a C1 to C6 alkoxy group, a C3 to C6 cycloalkyl group, a C1 to C6 alkylamino group, a C3 to C6 cycloalkylamino group, a C1 to C6 alkoxy group, a phenyl group which may be substituted by a C1 to C6 alkoxy group or halogen atom, a furyl group which may be substituted by a C1 to C6 alkoxy group or halogen atom, and a thiazolyl group which may be substituted by a C1 to C6 alkoxy group or halogen atom, or R³ and R⁴ may be linked together to form

30 (a) a spiro-ring structure of a 3- to 6-membered ring structure including the carbon atom to which R³ and R⁴ are bonded, wherein the spiro ring may have a nitrogen atom, an oxygen atom, or a sulfur atom, as a ring-member atom; the formed ring may be substituted by a halogen atom, a C1 to C6 alkyl group, or an amino group; and the alkyl group may have a group selected from the group consisting of a halogen atom, a C1 to C6 alkyl group, and a C1 to C6 alkoxy group, as a substituent, or

35 (b) an exo-methylene group bonded via a double bond, wherein the exo-methylene group may have one or two substituents selected from the group consisting of a hydroxyl group, an amino group, a halogen atom, a C1 to C6 alkylthio group, and a C1 to C6 alkoxy group;

"A" represents a nitrogen atom or a partial structure represented by the following formula:

40



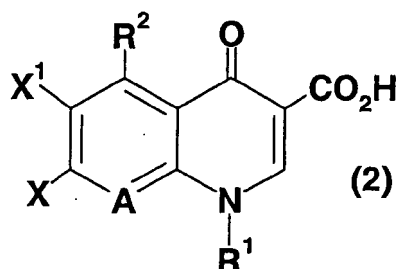
45

(wherein X² represents a hydrogen atom, a hydroxyl group, a cyano group, a halogen atom, a C1 to C6 alkyl group, a C1 to C6 alkoxy group, a halogenomethyl group, or a halogenomethoxy group, wherein X² and the above-mentioned R¹ may be integrated with a part of the skeleton, to form a ring, and the formed ring may have a C1 to C6 alkyl group as a substituent);

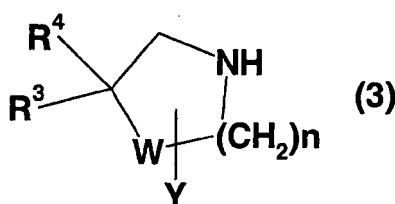
50 W represents -CHR⁵-, -O-, or -NR⁶- (wherein R⁵ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C1 to C6 alkyl group, a C3 to C6 cycloalkyl group, a C2 to C6 alkenyl group, a C2 to C6 alkynyl group, or a C1 to C6 alkoxy group; the cycloalkyl group may have an amino group as a substituent; the alkyl group may have one or more substituents selected from the group consisting of a hydroxyl group, an amino group, a halogen atom, a C1 to C6 alkylthio group, and a C1 to C6 alkoxy group; R⁵ and the above-mentioned R³ or R⁴ may together form a C3 to C6 cycloalkane or a 5- to 7-membered saturated heterocycle with a carbon atom to which these Rs are bonded; and the formed cycloalkane or saturated heterocycle may have a C1 to C6 alkyl group or an amino group as a substituent, and R⁶ represents a hydrogen atom, a C1 to C6 alkyl group, or a C3 to C6 cycloalkyl group);

X¹ represents a hydrogen atom or a halogen atom;

Y represents a hydrogen atom, or an amino group, a C1 to C6 alkyl, a C1 to C6 alkylamino group, a C3 to C6 cycloalkyl group, or a group which can be readily transformed by chemical means to an amino group or a C1 to C6 alkylamino group, these groups each being bonded to any carbon atom of the saturated heterocyclic ring; and n is 0 to 2], a salt thereof, or a hydrate of the compound or salt, **characterized in that** the method comprises allowing to cause a reaction in a mixture containing a compound represented by formula (2):



(wherein X represents a halogen atom, and R¹, R², X¹, and A have the same meanings as defined above), a salt of a compound represented by formula (3):



(wherein W, Y, R³, R⁴, and n have the same meanings as defined above], and a boron derivative in a solvent in the presence of a base, to thereby form a boron chelate compound, and removing a boron chelate moiety from the boron chelate compound.

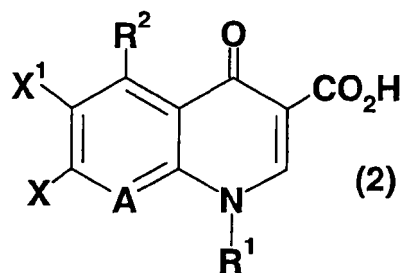
Effects of the Invention

[0009] According to the present invention, a quinolonecarboxylic acid derivative is converted to a borofluoric acid ester or a boric acid ester thereof, which has enhanced reactivity for producing a quinolone derivative, and the formed boron-containing derivative is employed as a starting material of condensation reaction. Therefore, the boron-containing derivative is condensed with a cyclic amine salt compound having high stability and handleability in the presence of a base in one reaction mixture. This process can be performed in a simple manner without isolating the boron-containing derivative, thereby reducing isolation loss. Since the condensation reaction can be performed in a one-pot manner, possible exposure of workers to harmful intermediates can be reduced, and the production yield can be remarkably enhanced. Therefore, from an industrial viewpoint, a target compound represented by formula (1) can be produced at high yield in a simple manner.

Best Modes for Carrying Out the Invention

[0010] The quinolonecarboxylic acid compound employed in the present invention is represented by formula (2):

[0011]



[0012] (wherein

R¹ represents an optionally substituted C1 to C6 alkyl group, an optionally substituted C3 to C6 cycloalkyl group, an optionally substituted phenyl group, or an optionally substituted heteroaryl group;

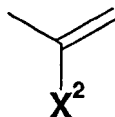
R² represents an optionally substituted amino group, a hydrogen atom, a thiol group, a halogenomethyl group, a C1 to C6 alkyl group, a C2 to C6 alkenyl group, a C2 to C6 alkynyl group, or a C1 to C6 alkoxy group;

X represents a halogen atom;

X¹ represents a hydrogen atom or a halogen atom; and

"A" represents a nitrogen atom or a partial structure represented by the following formula:

[0013]



[0014] (wherein X² represents a hydrogen atom, a hydroxyl group, a cyano group, a halogen atom, a C1 to C6 alkyl group, a C1 to C6 alkoxy group, a halogenomethyl group, or a halogenomethoxy group, wherein X² and R¹ may be integrated with a part of the skeleton, to form a ring, and the formed ring may have a C1 to C6 alkyl group as a substituent). Hereinafter, the compound is referred to as compound (2).

[0015] When R¹ is an optionally substituted C1 to C6 alkyl group, examples of the substituent include a halogen atom, a C1 to C6 alkyl group, and a C1 to C6 alkoxy group. Of these, a halogen atom is preferred.

[0016] When R¹ is a C1 to C6 alkyl group, the alkyl group may be linear or branched. Specific examples include methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl, and tert-butyl. Of these, ethyl and tert-butyl are preferred.

[0017] When R¹ is a halogen-substituted C1 to C6 alkyl group, the alkyl moiety may be linear or branched. Specific examples include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, and tert-butyl. Of these, ethyl and tert-butyl are preferred. The halogen atom which serves as a substituent of the alkyl group is preferably a fluorine atom or a chlorine atom, more preferably a fluorine atom. Examples of such halogen-substituted alkyl groups include fluoromethyl, trifluoromethyl, 1-fluoroethyl, 2-fluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1,1-dimethyl-2-fluoroethyl, 1-methyl-1-(fluoromethyl)-2-fluoroethyl, and 1,1-(difluoromethyl)-2-fluoroethyl. Of these, 2-fluoroethyl and 1,1-dimethyl-2-fluoroethyl are preferred.

[0018] When R¹ is an optionally substituted C3 to C6 cycloalkyl group, example of the cycloalkyl group include cyclopropyl, cyclobutyl, and cyclopentyl. Of these, cyclopropyl is preferred. The substituent of the cycloalkyl group is preferably a halogen atom, a methyl group, or a phenyl group, more preferably a halogen atom. The halogen atom is preferably a fluorine atom or a chlorine atom, with a fluorine atom being particularly preferred. The number of the substituent on the cycloalkyl group may be 1 or 2, but is preferably 1. In other words, a monofluorocyclopropyl group is preferred, with a 1,2-cis-2-fluorocyclopropyl being more preferred, a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group being particularly preferred.

[0019] When R¹ is an optionally substituted phenyl group, examples of the substituent include a halogen atom, a C1 to C6 alkyl group, and a C1 to C6 alkoxy group. Of these, a halogen atom is preferred.

[0020] When R¹ is a halogen-substituted phenyl group, the halogen atom is preferably a fluorine atom or a chlorine atom, more preferably a fluorine atom. The number of halogen atom substituted on the phenyl group is preferably 1 or 2. The halogen-substituted phenyl group may further have a substituent. The substituent is preferably amino, hydroxyl, or methyl. Examples of such optionally substituted halogen-substituted phenyl groups include a 2-fluorophenyl group, a 4-fluorophenyl group, a 2,4-difluorophenyl group, and a 5-amino-2,4-difluorophenyl group. Of these, a 2,4-difluorophenyl group and a 5-amino-2,4-difluorophenyl group are preferred.

[0021] When R¹ is an optionally substituted heteroaryl group, the heteroaryl group may be a 5-membered or 6-membered aromatic heterocyclic group having one or more heteroatoms selected from among a nitrogen atom, a sulfur

atom, and an oxygen atom. Among such a heteroaryl group, a 5- or 6-membered nitrogen-containing aromatic heterocyclic group having 1 or 2 nitrogen atoms is preferred. Specific examples include pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, imidazolyl, thiazolyl, and oxazolyl. Of these, pyridyl is preferred.

[0022] When R¹ is an optionally substituted heteroaryl group, examples of the substituent include a halogen atom, a C1 to C6 alkyl group, and a C1 to C6 alkoxy group. Of these, a halogen atom is preferred. The halogen atom is preferably a fluorine atom or a chlorine atom, more preferably a fluorine atom. The number of halogen atom substituted on the heteroaryl group is 1 or 2. The preferable examples further include an amino group and a hydroxyl group as well as a methyl group.

[0023] The halogen-substituted heteroaryl group may further have a substituent. Such an optionally substituted halogen-substituted heteroaryl group is preferably a 6-amino-3,5-difluoropyridin-2-yl group.

[0024] The aforementioned R¹ is preferably a cyclopropyl group or a 1,2-cis-2-fluorocyclopropyl group, more preferably a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group.

[0025] R² represents a hydrogen atom, an amino group, a hydroxyl group, a thiol group, a halogenomethyl group, a C1 to C6 alkyl group, a C2 to C6 alkenyl group, a C2 to C6 alkynyl group, or a C1 to C6 alkoxy group.

[0026] When R² is an amino group, the amino group may have one or two groups selected from the group consisting of a formyl group, a C1 to C6 alkyl group, and a C2 to C5 acyl group, as substituents.

[0027] When R² is a C1 to C6 alkyl group, the alkyl group may be linear or branched and is preferably methyl, ethyl, propyl, or isopropyl, with methyl being particularly preferred.

[0028] When R² is a halogenomethyl group, the halogen atom is preferably a fluorine atom, and the number of halogen atoms may be 1 to 3.

[0029] When R² is an amino group, a hydroxyl group, or a thiol group, these groups may be protected by a generally-employed protective group.

[0030] Examples of such protective groups include (substituted) alkoxy carbonyl groups such as tert-butoxycarbonyl and 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl; (substituted) aralkyloxycarbonyl groups such as benzyloxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, and p-nitrobenzyloxycarbonyl; (substituted) acyl groups such as acetyl, methoxyacetyl, trifluoroacetyl, chloroacetyl, pivaloyl, formyl, and benzoyl; (substituted) alkyl groups and (substituted) aralkyl groups such as tert-butyl, benzyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, and triphenylmethyl; (substituted) ethers such as methoxymethyl, tert-butoxymethyl, tetrahydropyranyl, and 2,2,2-trichloroethoxymethyl; and (alkyl- and/or aralkyl-substituted) silyl groups such as trimethylsilyl, isopropyl dimethylsilyl, and tert-butyl diphenylsilyl. Compounds protected with such a substituent are particularly preferred as intermediates for producing quinolone carboxylic acid derivatives.

[0031] Examples of the C1 to C6 alkoxy group include methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy. Of these, methoxy is preferred.

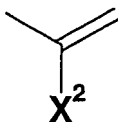
[0032] The C2 to C6 alkenyl group or the C2 to C6 alkynyl group preferably has two carbon atoms.

[0033] Among the aforementioned R²s, a hydrogen atom, an amino group, a hydroxyl group, a methyl group, and a methoxy group are preferred, with a hydrogen atom and an amino group being particularly preferred.

[0034] X represents a halogen atom, and X¹ represents a hydrogen atom or a halogen atom. Examples of such halogen atoms include a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, and an iodine atom. X¹ is preferably a hydrogen atom or a fluorine atom.

[0035] "A" represents a nitrogen atom or a partial structure represented by formula (II):

[0036]



[0037] (X² represents a hydrogen atom, a hydroxyl group, a cyano group, a halogen atom, a C1 to C6 alkyl group, a C1 to C6 alkoxy group, a halogenomethyl group, or a halogenomethoxy group).

[0038] When A is a partial structure represented by formula (II) and X² is a C1 to C6 alkyl group, the alkyl group may be linear or branched, and is preferably methyl, ethyl, propyl, or isopropyl. Of these, methyl and ethyl are more preferred, with methyl being still more preferred. The C1 to C6 alkoxy group may be an alkoxy group derived from the aforementioned alkyl group. Among such groups, a C1 to C3 alkyl group and a C1 to C3 alkoxy group are preferred, with methyl and methoxy being particularly preferred.

[0039] The halogen atom is preferably a fluorine atom or a chlorine atom, more preferably a fluorine atom. The halogen atom of the halogenomethyl group is preferably a fluorine atom or a chlorine atom, more preferably a fluorine atom. Examples of the halogenomethyl group include fluoromethyl, difluoromethyl, and trifluoromethyl. Similarly, the halogen

atom of the halogenomethoxy group is preferably a fluorine atom or a chlorine atom, more preferably a fluorine atom. Examples of the halogenomethoxy group include fluoromethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy.

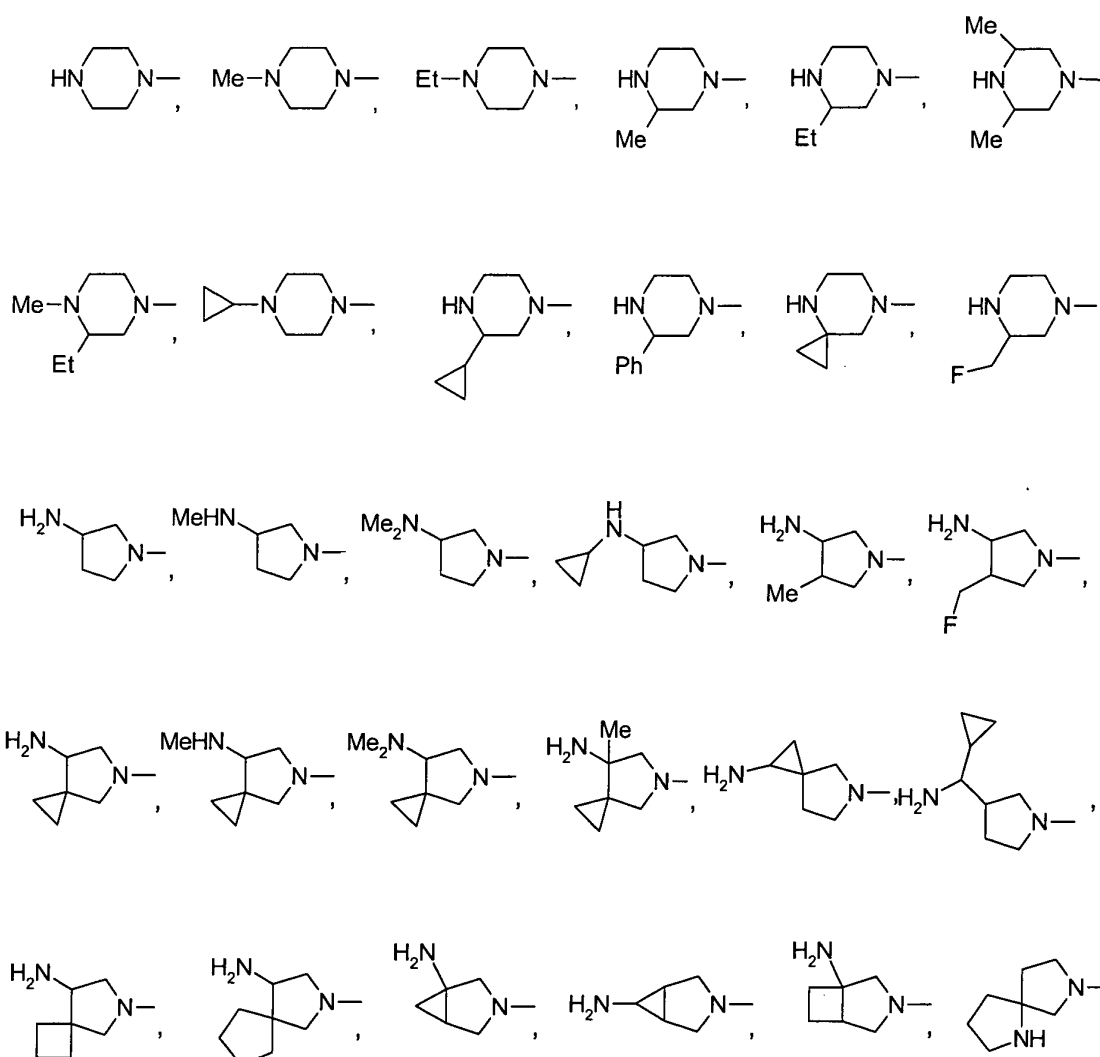
[0040] When A is a partial structure represented by formula (II), X^2 and R^1 may form a cyclic structure together with a part of the quinolone skeleton (3-atom-structure; i.e., the carbon atom to which X^2 is bonded, the nitrogen atom to which R^1 is bonded, and the carbon atom to which both of the former carbon atom and the latter nitrogen atom are bonded). The thus-formed ring is preferably a 5- to 7-membered ring and may be saturated or unsaturated. The cyclic structure may have an oxygen atom, a nitrogen atom, or a sulfur atom, as a ring-member atom and may be further substituted by a C1 to C6 alkyl group as mentioned in relation to X^2 . Preferably, the cyclic structure has an oxygen atom and is preferably substituted by a methyl group. An example of preferred such structures is $-O-CH_2-CH(-CH_3)-$, in which the carbon atom at the right end is bonded to a nitrogen atom.

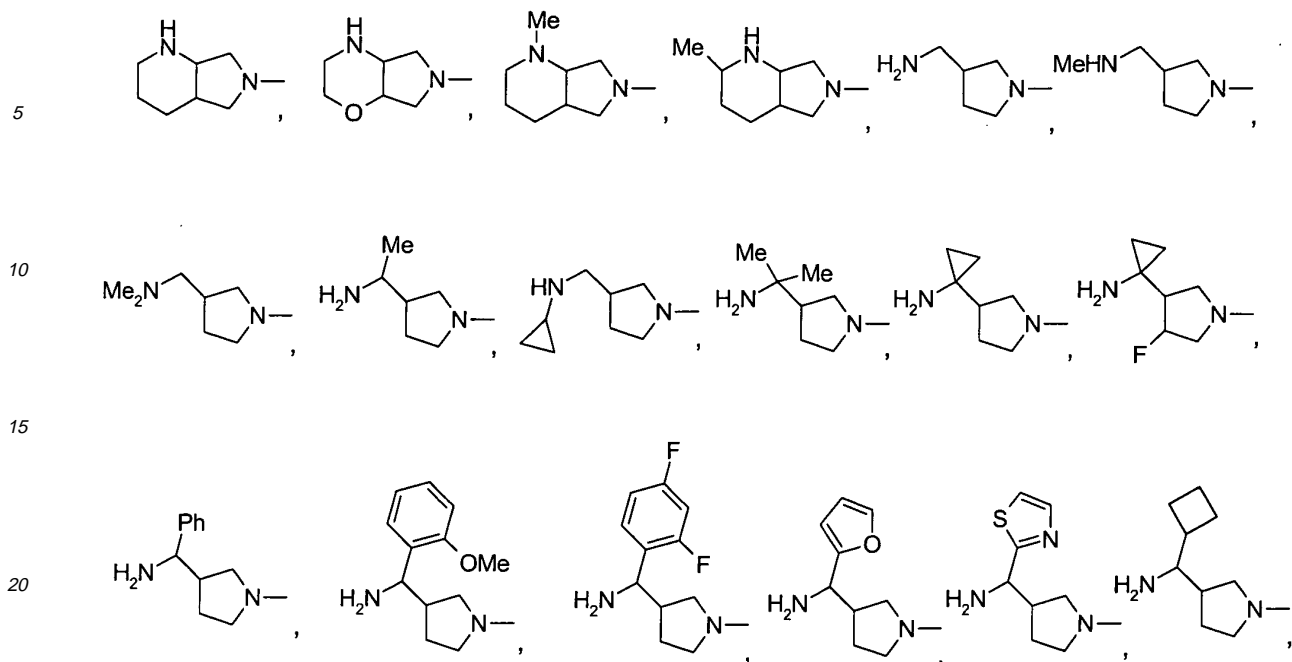
[0041] When A is a partial structure represented by formula (II) and the substituent X^2 does not form a cyclic structure, X^2 is preferably methyl, ethyl, methoxy, difluoromethoxy, cyano, a fluorine atom, or a chlorine atom, particularly preferably methyl, methoxy, or difluoromethoxy.

[0042] When A is a partial structure represented by formula (II) and the substituent X^2 forms a cyclic structure, the cyclic structure is preferably a 2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid skeleton. Among such skeletons, 3-(S)-methylpyridobenzoxazine skeleton is particularly preferred.

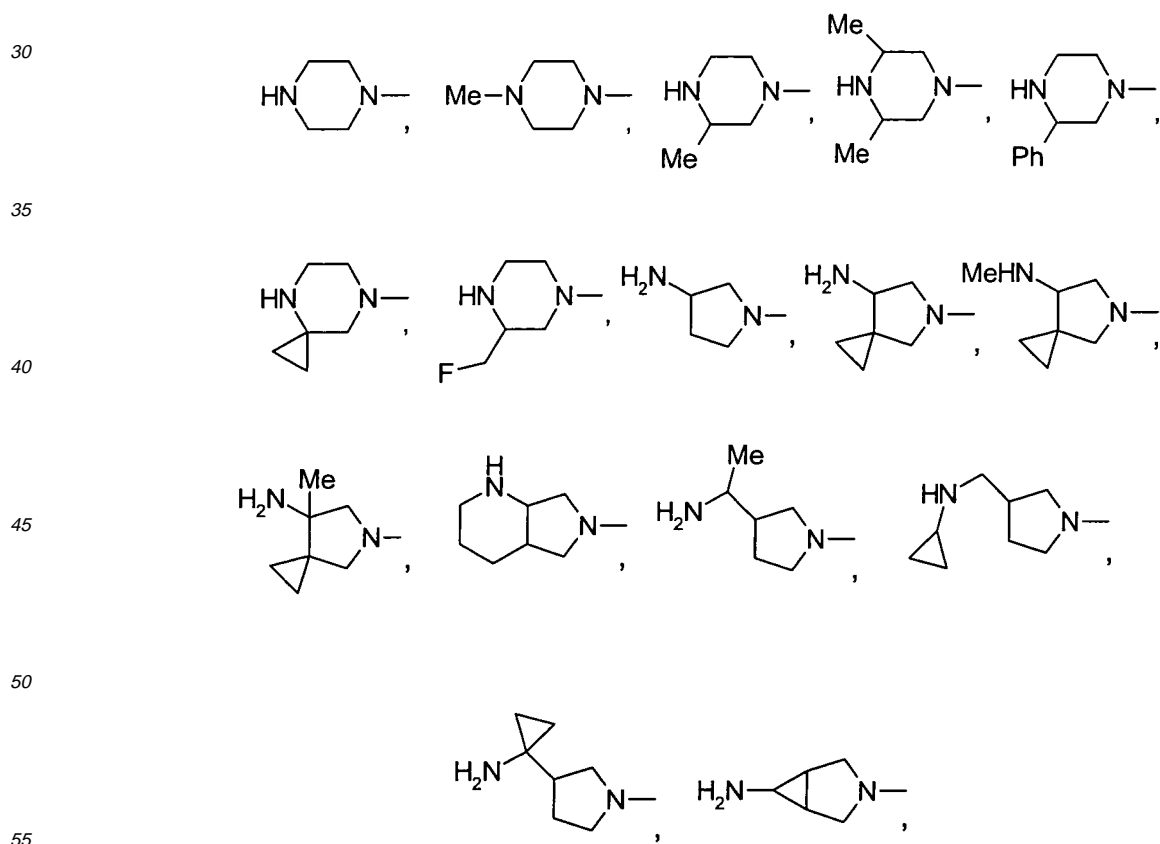
[0043] According to the method of the present invention, a cyclic amino substituent having a second amine moiety is introduced to the 7-position or an equivalent site of the quinolone compound from compound(3). Examples of such substituents include (7S)-7-amino-7-methylspiro[2.4]hept-5-yl, 3-methylaminopiperidin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, and the following substituents.

[0044]





[0045] Among them, preferred are the following groups.



[0046] Therefore, compound (3), which is a cyclic amine compound capable of providing these substituents, is preferably employed in the method of the present invention.

No particular limitation is imposed on the salt of compound (3), so long as the salt is pharmaceutically acceptable. Examples of the salt include mineral acid salts such as hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, phosphates, nitrates, and sulfates; benzoates; organic sulfonic acid salts such as methanesulfonates, 2-hydroxyethanesulfonates, and p-toluenesulfonates; and organic carboxylic acid salts such as acetates, propionates, oxalates, malonates, succinates, glutarates, adipates, tartrates, maleates, malates, and mandelates.

[0047] The base may be organic or inorganic. Examples of the base which can be employed in the present invention include hydroxides, carbonates, hydrogencarbonates, and alkoxides of an alkali metal or an alkaline earth metal (e.g., sodium, potassium, lithium, magnesium, or calcium); metal hydrides such as sodium hydride, potassium hydride, and lithium hydride; alkyl lithium reagents such as n-butyllithium, methyl lithium, lithium diisopropylamide; tertiary amines such as trimethylamine, triethylamine, tributylamine, and N,N-diisopropylethylamine; and heterocyclic compounds such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), dimethylaniline, N-methylmorpholine, pyridine, and N-methylpyridine. Of these, tertiary amines such as trimethylamine, triethylamine, tributylamine, and N,N-diisopropylethylamine, and heterocyclic compounds such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), dimethylaniline, N-methylmorpholine, pyridine, and N-methylpyridine are preferred, with triethylamine being particularly preferred. The base is generally used in an amount, with respect to the amount of compound (2), 3 to 10 times by mole (mole ratio), particularly preferably used in an amount of 4 to 6 times by mole (mole ratio).

[0048] No particular limitation is imposed on the solvent used in the present invention, so long as it does not impede the reaction. Examples of hydrocarbon solvents include n-hexane, n-pentane, benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, and xylene. Examples of alcohol solvents include methanol, ethanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol, and t-butanol. Examples of ether solvents include diethyl ether, diisopropyl ether (IPE), methyl t-butyl ether (MTBE), tetrahydrofuran (THF), cyclopentyl methyl ether, dimethoxyethane, and 1,4-dioxane. Examples of amide solvents include dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMAc), and N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). Examples of cyclic urea solvents include 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (DMI), and 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (DM-PU). Examples of halohydrocarbon solvents include chloroform, methylene chloride, and 1,2-dichloroethane (EDC). Examples of the solvent further include dimethyl sulfoxide (DMSO), sulfolan, acetonitrile, acetate esters, and acetone. These solvents may be used singly or in combination of two or more species. Among these solvents, amide solvents include dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMAc), and N-methyl-2-pyrrolidone (NMP), and acetonitrile are preferred, with acetonitrile being particularly preferred. The amount of solvent, which cannot be predetermined unequivocally, is generally about 1 to about 100 times by weight with respect to that of compound (2), preferably about 5 to about 15 times by weight.

[0049] The boron derivative is preferably a trihalogenoboron compound, more preferably a trifluoroboron compound. Trifluoroboron is preferably used in the form of an ether complex. Examples of such ether complexes include diethyl ether complex and tetrahydrofuran complex. The boron derivative is generally used in an amount, with respect to the amount of compound (2), 1 to 10 times by mole (mole ratio), particularly preferably used in an amount of 1.5 to 3 times by mole (mole ratio).

[0050] In the method of the present invention, a tertiary amine salt is preferably present in the reaction mixture. Among such salts, tertiary amine acid-adduct salts are preferably used. No particular limitation is imposed on the tertiary amine, so long as the amine is tertiary nature, and any of aliphatic amines, aromatic amines, saturated or unsaturated heterocyclic amines, and complex amines thereof may be employed. Examples of the tertiary amine include the aforementioned trialkylamines (e.g., triethylamine, N,N-diethylisopropylamine, and tributylamine); dialkylarylamines (e.g., dimethylaniline and diethylaniline); N-methylmorpholine; and N-methylpiperidine. The acid which forms the acid-adduct salt may be an inorganic acid or an organic acid. Examples of the acid include inorganic acids such as hydrochloric acid and sulfuric acid; organic carboxylic acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid, butyric acid, oxalic acid, and malonic acid; and sulfonic acids such as p-toluenesulfonic acid, benzenesulfonic acid, methanesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, and camphorsulfonic acid. Among these salts, inorganic salts are preferred, and, for example, hydrochlorides are preferably employed. Generally, the amount of the tertiary amine salt employed with respect to that of compound (2) is preferably about 1 to 10 times by mole (mole ratio), particularly preferably 1.5 to 3 times by mole (mole ratio).

The tertiary amine salt is preferably added, particularly when the acid which forms the cyclic amine salt compound for introducing a substituent is an weak acid.

[0051] The reaction temperature may fall within a range of room temperature to the boiling point of the solvent. The reaction completes within a period of about 30 minutes to 78 hours.

[0052] Through the aforementioned procedure, a quinolone carboxylic acid compound in which the carboxylic acid moiety has been transformed to a boron chelate substituent is produced. The boron chelate substituent is removed through hydrolysis after completion of reaction with a cyclic amine. When the amino group has been protected, the amino group is deprotected, whereby a quinolone compound of interest can be produced. No particular limitation is imposed on the conditions under which hydrolysis to remove a boron substituent is performed, and the hydrolysis is performed

under generally employed conditions. For example, the hydrolysis may be performed in a hydrated alcoholic solvent containing methanol, ethanol, etc., or in a hydrated amide solvent containing dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMAc), N-methyl-2-pyrrolidone (NMP), etc. with heating. The reaction is preferably performed at a temperature between 80°C and the boiling point of the employed solvent. Deprotection may be performed under suitable conditions depending on the employed protective group. For example, the aforementioned hydrolyzate is subjected to hydrogenolysis or treatment with concentrated hydrochloric acid. After completion of reaction, the reaction mixture is alkalized with, for example, aqueous sodium hydroxide, and neutralized with an appropriate acid such as hydrochloric acid. The precipitated crystals are recovered through filtration, or extracted with a solvent such as chloroform. The thus-produced compound is purified through, for example, dissolution in an appropriate solvent for recrystallization, whereby a quinolone compound of interest can be yielded.

Examples

[0053] The present invention will next be described in detail by way of examples, which should not be construed as limiting the invention thereto.

Example 1

7-[(7S)-7-Amino-7-methylspiro[2.4]hept-5-yl]-1,4-dihydro-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropyl]-8-methoxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid dihydrate

[0054] An acetonitrile solution (800 mL) containing 6,7-difluoro-1,4-dihydro-1-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropyl]-8-methoxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (90 g), benzyl-(7S)-7-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-7-amine dihydrochloride (90 g), triethylamine (39.9 mL), and boron trifluoride-tetrahydrofuran complex (63.4 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. Boron trifluoride-tetrahydrofuran complex (6.3 mL) was further added to the solution, followed by stirring for one hour at the same temperature. Triethylamine (159.5 mL) was further added to the reaction mixture, followed by stirring at room temperature for 16 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and methanol (900 mL) was added to the residue. The mixture was refluxed for 6 hours. After cooling to room temperature, the mixture was stirred at 40°C for 5 hours under hydrogen in the presence of 5%Pd-C (4.5 g). Subsequently, triethylamine (90 mL) and water (225 mL) were added to the thus-obtained reaction mixture, followed by stirring at 40°C for one hour. Pd-C was removed through filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Water (720 mL) and methanol (180 mL) were added to the residue, and the pH of the product was adjusted to 8 by use of 5N aqueous sodium hydroxide solution. The thus-obtained mixture was stirred at 60°C for 40 minutes, and the pH of the product was adjusted to 7 by use of 5N aqueous sodium hydroxide solution, followed by stirring at room temperature for one hour. The thus-produced crystals were recovered through filtration and dried, to thereby yield 120.9 g of the title compound as pale brown crystals (yield: 91%).

¹H-NMR(400MHz,0.1N-NaOD) δppm: 0.48-0.56(2H,m),0.66-0.76(2H,m),1.12(3H,s),1.42-1.63(2H,m),3.55(3H,s),3.59-3.72(4H,m),3.98-4.03(1H,m),4.79-5.03(1H,m),7.65(1H,d,J=13.9Hz),8.44(1H,s)

Elemental analysis: Calc. C;55.38%, H;5.93%, N;9.07%

Obsd. C;55.19%, H;5.98%, N;9.19%

Example 2

7-[(7S)-7-Amino-7-methylspiro[2.4]hept-5-yl]-1,4-dihydro-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropyl]-8-methoxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid dihydrate

[0055] An acetonitrile solution (24 mL) containing 6,7-difluoro-1,4-dihydro-1-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropyl]-8-methoxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (3 g), (7S)-7-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-7-amine dihydrochloride (3 g), triethylamine (1.34 mL), and boron trifluoride-tetrahydrofuran complex (2.68 g) was stirred at room temperature for 30 minutes. Boron trifluoride-tetrahydrofuran complex (0.27 g) was further added to the solution, followed by stirring for one hour at the same temperature. Triethylamine (5.37 mL) was further added to the reaction mixture, followed by stirring at room temperature for 5 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and methanol (30 mL) was added to the residue. The mixture was refluxed for 2 hours, and the solvent was evaporated. 90% Hydrated methanol was added to the residue, and the pH of the product was adjusted to 8 by use of 5N aqueous sodium hydroxide. The thus-obtained mixture was stirred at 60°C for 40 minutes, and the pH of the product was adjusted to 7 by use of 5N aqueous sodium hydroxide solution, followed by stirring at 5°C for 16 hours. The thus-produced crystals were recovered through filtration and dried, to thereby yield 4.23 g of the title compound (yield: 93%). Spectral data of this compound coincided with those obtained in Example 1.

Example 31-Cyclopropyl-1,4-dihydro-6-fluoro-8-methoxy-7-(3-methylaminopiperidin-1-yl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid dihydrate

[0056] An acetonitrile solution (30 mL) containing 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (3 g), 3-methylaminopiperidine dihydrochloride (2.1 g), triethylamine (1.43 mL), and boron trifluoride-tetrahydrofuran complex (2.84 g) was stirred at room temperature for 2 hours. Triethylamine (5.71 mL) was further added to the reaction mixture, followed by stirring at room temperature for 24 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and methanol (30 mL) was added to the residue. The mixture was refluxed for 6 hours, and the solvent was evaporated under reduced pressure. 80% Hydrated methanol (30 mL) was added to the residue, and the pH of the product was adjusted to 8 by use of 5N aqueous sodium hydroxide solution, followed by stirring at room temperature for 16 hours. The thus-produced crystals were recovered through filtration and dried, to thereby yield 3.98 g of the title compound (yield: 92%).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm: 0.90-1.31(4H,m),1.31-2.12(4H,m),2.67-3.71(5H,m),3.77(3H,s),3.98-4.09(1H,m),7.85(1H,d,J=11.1Hz),8.78(1H,s)

Elemental analysis: Calc. C;56.69%, H;6.62%, N;9.74%

Obsd. C;56.48%, H;6.63%, N;9.86%

Example 41-Cyclopropyl-1,4-dihydro-6-fluoro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid 1/2 hydrate

[0057] An acetonitrile solution (30 mL) containing 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (3 g), 2-methylpiperazine dihydrochloride (1.93 g), triethylamine (1.43 mL), and boron trifluoride-tetrahydrofuran complex (2.84 g) was stirred at room temperature for one hour. Triethylamine (5.71 mL) was further added to the reaction mixture, followed by stirring at room temperature for 24 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and methanol (30 mL) was added to the residue. The mixture was refluxed for 5 hours, and the solvent was evaporated under reduced pressure. 80% Hydrated methanol (30 mL) was added to the residue, and the pH of the product was adjusted to 7 by use of 5N aqueous sodium hydroxide solution, followed by stirring at room temperature for 16 hours. The thus-produced crystals were recovered through filtration and dried, to thereby yield 3.55 g of the title compound (yield: 91%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δppm: 1.02-1.31(7H,m),2.92-3.53(7H,m),3.77(3H,s),3.91-4.11(1H,m),7.85(1H,d,J=12.3Hz),8.79(1H,s)

Elemental analysis: Calc. C;59.37%, H;6.03%, N;10.93%

Obsd. C;59.49%, H;5.77%, N;11.03%

Example 59-Fluoro-(3S)-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid

[0058] An acetonitrile solution (30 mL) containing 9,10-difluoro-(3S)-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acids (3 g), 4-methylpiperazine dihydrochloride (2.22 g), triethylamine (1.43 mL), and boron trifluoride-tetrahydrofuran complex (2.84 g) was stirred at room temperature for 30 minutes.

Triethylamine (5.71 mL) was further added to the reaction mixture, followed by stirring at room temperature for 24 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and methanol (30 mL) was added to the residue. The mixture was refluxed for 24 hours, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Ethanol (15 mL) was added to the residue, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The thus-produced crystals were recovered through filtration and dried, to thereby yield 3.55 g of the title compound (yield: 92%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δppm: 1.63(3H,d,J=7Hz),2.38(3H,s),2.54-2.60(4H,m),3.40-3.44(4H,m),4.35-4.52(3H,m),7.76(1H,d,J=11.8Hz),8.64(1H,s)

Elemental analysis: Calc. C;59.82%, H;5.58%, N;11.63%

Obsd.C; 60.01%, H;5.69%, N;11.53%

Example 6

7-[(3R)-3-(1-tert-Butoxycarbonylamino)cyclopropyl]-pyrrolidin-1-yl]-1-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropyl]-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

[0059] An acetonitrile solution (45 mL) containing 7-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropyl]-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid (3 g), triethylamine hydrochloride (2.8 g), and boron trifluoride-tetrahydrofuran complex (2.84 g) was stirred at room temperature for 30 minutes. tert-Butyl {1-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]cyclopropyl}carbamate oxalic acid salt (3.54 g) and triethylamine (5.71 mL) were further added to reaction mixture, followed by stirring for 10 hours at the same temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure, and methanol (30 mL) was added to the residue. The mixture was refluxed for 12 hours, and the solvent was evaporated under reduced pressure. 80% Hydrated methanol (20 mL) was added to the residue, and the pH of the product was adjusted to 7 by use of 5N aqueous sodium hydroxide solution, followed by stirring at 60°C for 30 minutes and at room temperature for 16 hours. The thus-produced crystals were recovered through filtration and dried, to thereby yield 4.79 g of the title compound (yield: 94%).

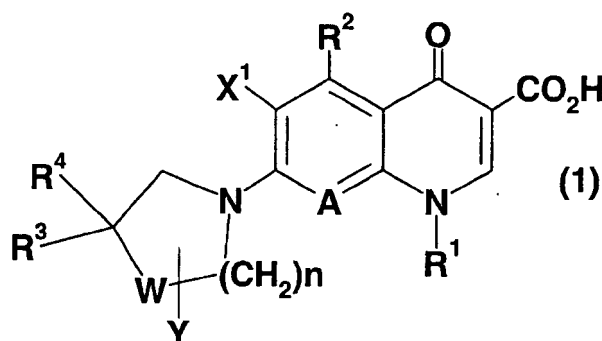
¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δppm: 0.68-0.95(4H,m),1.29-1.58(2H,m),1.42(3H,s),1.71-1.91(1H,m),2.03-2.15(1H,m),2.22-2.40(1H,m),3.36-3.71(4H,m),3.52(3H,s),3.79-3.90(1H,m),4.74-5.05(1H,m),4.99(1H,brs),6.94(1H,d,J=9.2Hz),8.06(1H,d,J=9.2Hz),8.65(1H,d,J=3.1Hz),15.18(1H,brs)

Elemental analysis: Calc. C;62.26%, H;6.43%, N;8.38%

Obsd. C;62.14%, H;6.47%, N;8.43%

Claims

1. A method for producing a compound represented by formula (1):



[wherein

R¹ represents an optionally substituted C1 to C6 alkyl group, an optionally substituted C3 to C6 cycloalkyl group, an optionally substituted phenyl group, or an optionally substituted heteroaryl group;

R² represents an optionally substituted amino group, a hydrogen atom, a hydroxyl group, a thiol group, a halogenomethyl group, a C1 to C6 alkyl group, a C2 to C6 alkenyl group, a C2 to C6 alkynyl group, or a C1 to C6 alkoxy group;

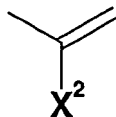
each of R³ and R⁴ independently represents a C3 to C6 cycloalkyl group, a hydrogen atom, a halogen atom, a phenyl group, a C1 to C6 alkyl group, a C1 to C6 alkoxy group, a C2 to C6 alkenyl group, or a C2 to C6 alkynyl group, wherein the cycloalkyl group may have an amino group as a substituent; each of the alkyl group, alkoxy group, alkenyl group, and alkynyl group may be linear or branched; and the alkyl group may have one or more substituents selected from the group consisting of a hydroxyl group, an amino group, a halogen atom, a C1 to C6 alkylthio group, a C1 to C6 alkoxy group, a C3 to C6 cycloalkyl group, a C1 to C6 alkylamino group, a C3 to C6 cycloalkylamino group, a phenyl group which may be substituted by a C1 to C6 alkoxy group or a halogen atom, a furyl group which may be substituted by a C1 to C6 alkoxy group or a halogen atom, and a thiazolyl group which may be substituted by a C1 to C6 alkoxy group or a halogen atom, or R³ and R⁴ may be linked together to form

(a) a spiro-ring structure of a 3- to 6-membered ring structure including the carbon atom to which R³ and R⁴ are bonded, wherein the spiro ring may have a nitrogen atom, an oxygen atom, or a sulfur atom, as a ring-member atom; the formed ring may be substituted by a halogen atom, a C1 to C6 alkyl group, or an amino group; and the alkyl group may have a group selected from the group consisting of a halogen atom, a C1 to C6 alkyl group, and a C1 to C6 alkoxy group, as a substituent, or

EP 2 130 827 A1

(b) an exo-methylene group bonded via a double bond, wherein the exo-methylene group may have one or two substituents selected from the group consisting of a hydroxyl group, an amino group, a halogen atom, a C1 to C6 alkylthio group, and a C1 to C6 alkoxy group;

5 "A" represents a nitrogen atom or a partial structure represented by the following formula:



10 (wherein X² represents a hydrogen atom, a hydroxyl group, a cyano group, a halogen atom, a C1 to C6 alkyl group, a C1 to C6 alkoxy group, a halogenomethyl group, or a halogenomethoxy group, wherein X² and R¹ may be integrated with a part of the skeleton, to form a ring, and the formed ring may have a C1 to C6 alkyl group as a substituent);

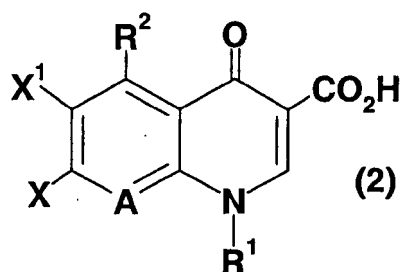
15 W represents -CHR⁵-, -O-, or -NR⁶- (wherein R⁵ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C1 to C6 alkyl group, a C3 to C6 cycloalkyl group, a C2 to C6 alkenyl group, a C2 to C6 alkynyl group, or a C1 to C6 alkoxy group; the cycloalkyl group may have an amino group as a substituent; the alkyl group may have one or more substituents selected from the group consisting of a hydroxyl group, an amino group, a halogen atom, a C1 to C6 alkylthio group, and a C1 to C6 alkoxy group; R⁵ and R³ or R⁴ may together form a C3 to C6 cycloalkane or a 5- to 7-

20 membered saturated heterocycle with a carbon atom to which these Rs are bonded; and the formed cycloalkane or saturated heterocycle may have a C1 to C6 alkyl group or an amino group as a substituent, and R⁶ represents a hydrogen atom, a C1 to C6 alkyl group, or a C3 to C6 cycloalkyl group);

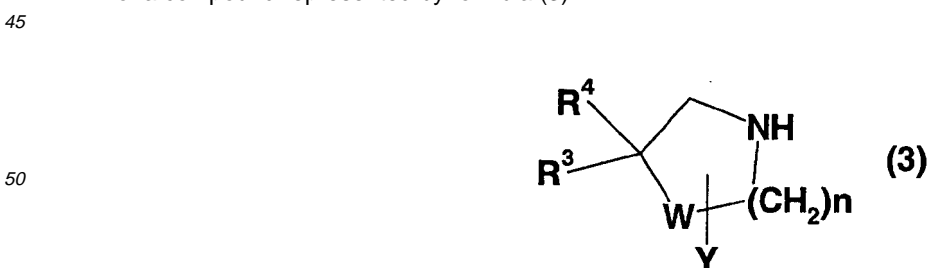
25 X¹ represents a hydrogen atom or a halogen atom;

Y represents a hydrogen atom, or an amino group, a C1 to C6 alkyl, a C1 to C6 alkylamino group, a C3 to C6 cycloalkyl group, or a group which can be readily transformed by chemical means to an amino group or a C1 to C6 alkylamino group, these groups each being bonded to any carbon atom of the saturated heterocyclic ring; and n is 0 to 2], a salt thereof, or a hydrate of the compound or salt, **characterized in that** the method comprises

30 allowing to cause a reaction in a mixture containing a compound represented by formula (2):



35 (wherein X represents a halogen atom, and R¹, R², X¹, and A have the same meanings as defined above), a salt of a compound represented by formula (3):



50 (wherein W, Y, R³, R⁴, and n have the same meanings as defined above), and a boron derivative in a solvent in the presence of a base, to thereby form a boron chelate compound, and removing a boron chelate moiety from the boron chelate compound.

EP 2 130 827 A1

2. A production method according to claim 1, wherein the boron derivative is trifluoroboron compound.
3. A production method according to claim 1 or 2, wherein the trifluoroboron compound is a trifluoroboron-diethyl ether complex or a trifluoroboron-tetrahydrofuran complex.
4. A production method according to any one of claims 1 to 3, wherein the mixture is allowed to cause a reaction therein in the presence of a salt of a tertiary amine.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/000817

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D401/04(2006.01)i, C07D215/56(2006.01)i, C07D498/06(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D401/04, C07D215/56, C07D498/06, C07B61/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 5-294938 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 November, 1993 (09.11.93), Particularly, examples 6, 7 & US 5869661 A & EP 641782 A1 & WO 1993/002055 A1 & AU 657352 B & AU 2330392 A & CA 2113349 A & KR 10-0140158 B	1-4
A	WO 2005/047260 A1 (QUIMICA SINTETICA, S.A.), 26 May, 2005 (26.05.05), Claims; example 1 & ES 2232309 A1 & ES 2232309 B1	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 16 May, 2008 (16.05.08)	Date of mailing of the international search report 10 June, 2008 (10.06.08)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/000817

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/097752 A1 (BAYER PHARMACEUTICALS CORP.), 20 October, 2005 (20.10.05), Page 12, Reaction Scheme 1; page 13, lines 22 to 26; example 72 & US 2007/0213339 A1 & EP 1732897 A1 & CA 2561621 A	1-4
A	JP 7-309864 A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), 28 November, 1995 (28.11.95), Examples 9, 11, 13, 15, 28, 32 & DE 69400791 C & NO 942309 A & AT 144508 E & AU 6487094 A & FI 942976 A & HU 67259 A & IL 110060 A & NO 942309 A0	1-4

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2007)

REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- JP 62252772 A [0003]
- JP 63316757 A [0003]
- JP 3095177 A [0003]
- JP 5294938 A [0003]
- WO 2005047260 A [0003]

Non-patent literature cited in the description

- **Majid M. Heravi et al.** *Journal of Chemical Research*, 2005, 579 [0003]
- **Liu Ming-Liang et al.** *Chinese Journal of New Drugs*, 2004, vol. 13 (12), 1130 [0003]
- **Liu Ming-Liang et al.** *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2004, vol. 35 (3), 129 [0003]
- **Liu Ming-Liang et al.** *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2004, vol. 35 (7), 385 [0003]

Marks&Clerk Hong Kong

麥仕奇 香港

Incorporating Lloyd Wise

Patent and Trade Mark Attorneys

Level 9, Cyberport 1, 100 Cyberport Road, Pok Fu Lam, Hong Kong

Tel: +852 2526 6345 Fax: +852 2810 0791

Tel: +852 2526 5654 Fax: +852 2868 5438

hongkong@marks-clerk.com www.marks-clerk.com



Lloyd 利
Wise 衛

The Registrar
Patents Registry
Intellectual Property Department
24/F Wu Chung House
213 Queens Road East
Hong Kong

BY E-FILING

4 May 2010

Your Ref: 10103749.6

Our Ref: DH-HKP15810

Dear Sirs,

Hong Kong Standard Patent Application No. 10103749.6

Based on EP2130827 Published on 09 Dec 2009

METHOD FOR PRODUCING QUINOLONE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

Daiichi Sankyo Company, Limited

Further to our request to record this application in Hong Kong, we now enclose the following document(s):

- Copy of Designated Patent Application or PCT Specification as published
- Copy of Evidence of Publication of National Phase Application
- Chinese Translation of the Abstract and/or Title
- Form P4

Yours faithfully,

MARKS & CLERK HONG KONG

Incorporating Lloyd Wise

Daniel Holt

Encl*

HKPSNDOC- rc

喹諾酮羧酸衍生物的制備方法

撮 錄

本發明涉及抗菌活性高和安全性高的喹諾酮化合物的簡便且高收率的製造方法。在溶劑中、鹼存在下，使化合物(2)、環狀胺(3)的鹽和硼衍生物反應，由此可以在一鍋內製造出目標喹諾酮羧酸衍生物(1)。